

Année 1968

THÈSE

NO

1089

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise FRESNAIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 22 décembre 1968

HYPERTHYROÏDIE ET GROSSESSE

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554024_0012

Année 1968

THÈSE

NO

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Denise FRESNAIS

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 22 décembre 1968

HYPERTHYROÏDIE ET GROSSESSE

Président : Monsieur H. BRICAIRE, Professeur



Aux Miers

A notre Maître, Monsieur le Professeur BRICAIRE,

qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider
cette thèse, en témoignage de notre profonde re-
connaissance.

A mes autres Maîtres dans les Hôpitaux :

Monsieur le Professeur Agrégé BENHAMOU

Monsieur le Professeur Agrégé BOIVIN

Monsieur le Professeur Agrégé CAMUS

Monsieur le Docteur JOLY, Assistant des Hôpitaux

Monsieur le Docteur LEPRAT, Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur Agrégé LUBETZKI

Monsieur le Professeur Agrégé MOREAU

A mes Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat :

Monsieur le Professeur AZERAD
Monsieur le Professeur BRICAIRE
Monsieur le Professeur FAUVERT
Monsieur le Professeur MILLIEZ
Monsieur le Professeur FACQUET
Monsieur le Professeur BOURDIAL

Internat :

Monsieur le Docteur MARLAND, Médecin des Hôpitaux
Monsieur le Docteur NETTER, Médecin des Hôpitaux
Monsieur le Docteur LIEVRE, Médecin des Hôpitaux
Monsieur le Professeur AZERAD
Monsieur le Professeur BRICAIRE
Monsieur le Professeur Agrégé SAWOIE
Monsieur le Professeur KLOTZ

HYPERTHYROIDIE ET GROSSESSE

PLAN

Ière PARTIE : PHYSIOLOGIE

1er chapitre : Aspect particulier du métabolisme thyroïdien au cours de la grossesse

I - LE CORPS THYROÏDE AU COURS DE LA GROSSESSE

- A - Son volume
- B - L'examen histologique
- C - Le métabolisme de base

II - IODE HORMONAL ET HORMONES THYROIDIENNES

A - Le taux de l'iode hormonal au cours de la grossesse

1°) Le taux de l'iode hormonal est élevé durant la grossesse

- 1 - Description princips
- 2 - Nature de l'iode protidique au cours de la grossesse
- 3 - P.B.I. et B.E.I.
- 4 - Quelques remarques à propos de la détermination de l'iode hormonal
- 5 - Influence de l'état nutritionnel sur le P.B.I.
- 6 - Taux d'iode hormonal dans le liquide amniotique
- 7 - Conclusion

2°) Taux de P.B.I. et avortement

3°) Effets des oestrogènes sur le taux de P.B.I. chez l'adulte

- 1 - Les oestrogènes élèvent le taux de P.B.I.
- 2 - Effets des oestrogènes chez les hypothyroïdiens non équilibrés
- 3 - Effets des oestrogènes chez les hypothyroïdiens équilibrés

B - Capacité de transport des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse

1°) Les protides chez la femme enceinte

2°) Détermination directe

1 - Accroissement de la capacité de transport de la T.B.G.

2 - Effet des oestrogènes

3 - Capacité de transport de la T.B.P.A.

4 - Tolérance accrue à l'hormone thyroïdienne chez la femme enceinte

3°) Détermination indirecte

1 - Le test de Hamolsky

2 - Le test de fixation sur résine

C - Taux de thyroxine libre

D - Cinétique des hormones thyroïdiennes - quantité d'hormone dégradée par 24 heures

1°) La demi-vie plasmatique de la thyroxine au cours de la grossesse est modifiée par les oestrogènes

2°) Etude des autres paramètres sous oestrogènes

3°) L'Elevation de la T.B.G. est-elle seule en cause ?

1 - Rôle direct des oestrogènes ?

2 - Modifications indirectes par accroissement ou absence spontané de T.B.G.

4°) Etude au cours de la gestation

1 - Chez des femmes en instance d'avortement thérapeutique

2 - Chez la femelle de macacus rhésus

3 - Chez des femmes enceintes non malades par ailleurs

5°) Excrétion de la thyroxine

III - METABOLISME DES IODURES

- A - La fixation thyroïdienne de l'I 131
- B - Compartiment plasmatique des iodures

IV - AUTRES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES SUSCEPTIBLES D'ETRE EN CAUSE DANS LES MODIFICATIONS DU METABOLISME THYROIDIEN AU COURS DE LA GROSSESSE

- A - Axe hypophyso-thyroïdien et TSH
 - 1°) Expérimentation animale
 - 2°) L'axe hypophyso-thyroïdien paraît de sensibilité normale
 - 1 - Action de la TSH sur la fixation thyroïdienne
 - 2 - Action de la T3
 - 3°) L'hypophyse antérieure n'est pas nécessaire à l'action des oestrogènes sur l'augmentation de la TBG
 - 4°) Les modifications du métabolisme thyroïdien induites par les oestrogènes restent-elles uniquement périphériques ?
 - 5°) Recherches concernant une hyperthyroïdisme
- B - Substance TSH libre sécrétée par le placenta
- C - Autres facteurs éventuels
 - 1°) Les gonadotrophines chorioniques
 - 2°) Les glucocorticoïdes
 - 3°) L'autonomie thyroïdienne
 - 4°) Le taux de thyroxine libre

V - GROSSESSES MOLAIRES

CONCLUSION

2ème chapitre : transfert placentaire

I - TRANSFERT PLACENTAIRE DES HORMONES THYROIDIENNES

- A - L'expérience clinique : immaturation des tissus osseux et cérébral des foetus athyréotiques
- B - Acquisition de la fonction thyroïdienne fœtale

C - Etude comparative du métabolisme thyroïdien chez la mère et chez le foetus, à terme

1°) Le taux d'iode hormonal

2°) La capacité de transport de la T.B.G.

3°) Le taux de thyroxine libre

D - Etude directe du transfert placentaire de la thyroxine et de la triiodothyroxine

1°) Chez l'animal

2°) Dans l'espèce humaine

Conclusion

II - PASSAGE DE LA T.S.H.

III - TRANSFERT PLACENTAIRE DE L'IODE

A - L'iode traverse le placenta

B - Goître par surcharge iodée

IV - TRANSFERT PLACENTAIRE DES A.T.S. CHEZ L'ANIMAL

V - TRANSFERT DU L.A.T.S.

3ème chapitre : Rôle des glandes mammaires dans le métabolisme thyroïdien

A - Expérimentation animale

1°) L'iode est sécrété dans le lait

2°) Sous quelle forme ?

3°) Par quel mécanisme ?

4°) Passage de la thyroxine et de la triiodothyronine dans le lait

5°) Compétition pour l'iode entre la glande mammaire et la thyroïde pendant la période de lactation

B - Chez la femme

C - Danger pour l'enfant du radioiode à doses diagnostiques durant la période de lactation

D - A.T.S.

IIème PARTIE

L'HYPERTHYROIDIE AU COURS DE LA GROSSESSE

HYPERTHYROIDIE ET FONCTION GENITALE

A - Association hyperthyroïdie-grossesse

1°) Fréquence

2°) Début de l'hyperthyroïdie par rapport à la grossesse

B - Fertilité au cours de l'hyperthyroïdie

C - Hyperthyroïdie et cycles menstruels

COMPLICATIONS POSSIBLES DE LA GROSSESSE DUES A L'HYPERTHYROIDIE OU PRONOSTIC FOETAL

ACTION DE LA GROSSESSE SUR L'HYPERTHYROIDIE

DIAGNOSTIC DE L'HYPERTHYROIDIE AU COURS DE LA GROSSESSE

A - La clinique

B - Le laboratoire

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE AU COURS DE LA GROSSESSE

I - REPOS ET SEDATIFS

II - L'AVORTEMENT THERAPEUTIQUE

III - L'IRRADIATION EXTERNE

IV - L'IODE 131

A - Les faits cliniques

B - Essai d'appréciation des doses d'exposition chez le fœtus et chez le nouveau-né

V - LES THERAPEUTIQUES MAJEURES

A - A.T.S. ou thyroïdectomie subtotale

B - Etude des statistiques anglo-saxonnes ayant trait à la thyroïdectomie

C - Etude des statistiques concernant les A.T.S.

1°) Séries où les A.T.S. ont été sans conséquence sur le fœtus

2°) Séries où les A.T.S. sont responsables de goître, d'hypothyroïdie, ou n'évitent pas l'avortement

VI - LA THERAPEUTIQUE IODEE

A - La thérapeutique maternelle par le lugol entraîne une surcharge iodée chez le fœtus

B - Association de l'iode aux A.T.S.

C - L'iode à titre post-opératoire

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS

I - A PROPOS DES A.T.S.

A - EFFETS DES A.T.S. SUR LA POURSUITE DE LA GROSSESSE

1°) Les avortements

a - Le pourcentage

b - Comparaison avec les résultats de la thyroïdectomie

c - Résultats des auteurs qui ont utilisé les A.T.S. à doses minimales

d - Causes de ce pourcentage élevé d'avortements

2°) Accouchements prématurés

B - HYPOTHYROIDIE MATERNELLE INDUITE PAR LES A.T.S. ET
HYPOTHYROIDIE FOETALE

1°) Auteurs partisans des A.T.S.

a - Surveillance des hyperthyroïdiennes enceintes
traitées par A.T.S.

b - Absence de conséquences thyroïdiennes pour la
plupart des enfants nés de mères traitées selon
le schéma de ASTWOOD

2°) Mais le goître et l'hypothyroïdie ne sont pas uni-
quement fonction de la dose d'A.T.S. reçus par la
mère

3°) Danger de l'hypothyroïdie maternelle pour le foetus

4°) Cas particulier où l'hypothyroïdie maternelle est
créée par A.T.S.

5°) L'inexplicable

C - EFFETS DES A.T.S. SUR L'EVOLUTION DE L'HYPERTHYROIDIE
AU COURS DE LA GROSSESSE

D - RECHUTES APRES ACCOUCHEMENT

II - A PROPOS DE LA THYROIDECTOMIE

A - CRITIQUES FAITES A LA THYROIDECTOMIE

1°) Le risque chirurgical

2°) Le risque d'interruption de la grossesse

3°) Le risque de l'hypothyroïdie secondaire

4°) Le risque possible de paralysie récurrentielle et
de l'hypoparathyroïdie

B - INTERET DE LA THYROIDECTOMIE

C - LA PREPARATION MEDICALE

D - CAS OU L'ON NE PEUT ENVISAGER L'INTERVENTION ET CAS OU
CELLE-CI EST DISCUTE

III - EMPLOI DE LA THYROXINE EN ASSOCIATION AUX AUTRES TRAITEMENTS

I - AUX A.T.S.

- A - Rappel concernant le transfert placentaire des hormones thyroïdiennes
- B - Echecs cliniques
- C - Prescrire de la thyroxine ne peut permettre d'être moins strict quant au caractère minimal des doses d'A.T.S.
- D - Les petites doses sont inefficaces
- E - La T3 est tout aussi inefficace
- F - Suggestion faite d'injecter la thyroxine dans le liquide amniotique
- G - Quelle quantité d'hormone thyroïdienne peut préserver le fœtus ?
- H - Sensibilité individuelle à l'hormone

II - A L'IODE

III - APRES THYROIDECTOMIE

SURVEILLANCE D'UN ENFANT NE DE MERE HYPERTHYROIDIENNE

- A - NECESSITE D'UN BILAN THYROIDIEN POUR TOUT ENFANT NE DE MERE HYPERTHYROIDIENNE
- B - MODIFICATIONS TRES PARTICULIERES DU METABOLISME THYROIDIEN DURANT LA PREMIERE SEMAINE DE VIE
 - 1°) Elevation du taux d'iode hormonal à des valeurs d'hyperthyroïdie
 - 2°) Test de Hamolsky

Cette question est dominée par ce fait capital :

L'HYPOTHYROIDIE CONGENITALE EST RESPONSABLE DE LESIONS IRREVERSIBLES IRREPARABLES D'IMMATURATION DU TISSU CEREBRAL FOETAL, QUELQUE PRECOCE QUE SOIT LE TRAITEMENT SUBSTITUTIF ENTREPRIS APRES LA NAISSANCE, D'OU LE RETARD MENTAL DEFINITIF DE L'ENFANT. OR, TOUT CE QUI INTERFERE AVEC L'HORMONOGENESE THYROIDIENNE FOETALE, A.T.S. OU IODE, RISQUE PRECISEMENT DE CREER CHEZ LE FOETUS UN GOITRE ASPHYXIQUE MORTEL A LA NAISSANCE, ET/OU CETTE REDOUTABLE HYPOTHYROIDIE CONGENITALE.

L'intérêt majeur de ce sujet concerne donc le traitement de l'hypothyroïdie lorsqu'elle survient au cours de la grossesse, non pas en ce qui concerne la mère, mais en ce qui concerne le fœtus.

Cela nous amènera à étudier :

- L'aspect particulier que prend le métabolisme thyroïdien au cours de la grossesse ;
- Le métabolisme thyroïdien du fœtus ;
- Le transfert placentaire des hormones thyroïdiennes, de la TSH, de l'iode, des A.T.S. et du L.A.T.S.

Il faut montrer en effet :

- que la thyroxine ne franchit pas le placenta aux taux physiologiques ;
- que le fœtus est dépendant de sa propre sécrétion.

ASPECT PARTICULIER DU METABOLISME THYROIDIEN AU COURS DE LA GESTATION

I - LE CORPS THYROÏDE AU COURS DE LA GROSSESSE

A - Le corps thyroïde peut subir une discrète augmentation de volume au cours de la grossesse

Bien des observateurs l'ont noté depuis plusieurs décennies (MARINE 1935, 169).

Le fait pouvant survenir au cours de la puberté, on sait que l'on a coutume de parler des besoins accrus en hormone thyroïdienne au cours des épisodes de la vie génitale féminine.

Nous verrons que, du moins au cours de la grossesse, il n'en est rien, malgré une élévation

- du M.B.
- du taux de l'iode hormonal
- de la captation thyroïdienne de l'iodure
- et des signes histologiques d'hyperactivité thyroïdienne.

Nous excluons les goîtres qui surviennent chez la femme dans les régions de carence iodée, où effectivement la gestation est un des facteurs importants de la goïtrigénèse (DE VISSCHER 1961, 54 bis - CROOKS 1964, 46 bis)

B - Histologie thyroïdienne

Résultats de l'examen histologique thyroïdien, après autopsie, chez 65 femmes en état de gestation (STOFER 1957, 235) :

Age des femmes : de 14 à 40 ans

Age de la grossesse :

dans 7 cas	: non précisé
dans 14 cas	: immédiatement après la délivrance
dans 9 cas	: 1er trimestre
dans 14 cas	: entre le 4 ^e et le 8 ^e mois
dans 21 cas	: dernier trimestre

Poids de la thyroïde : entre 4 et 200 g

dans 10 cas : < 20 g

dans 38 cas : entre 20 et 30 g

dans 12 cas : entre 30 et 35 g

dans 5 cas : > 35 g (poids admis comme limite supérieure de la normale)

Anomalies macroscopiques :

Quatre thyroïdes présentaient des nodules, dont un cas d'adénocarcinome.

Aspects microscopique :

Diamètre moyen des follicules :

- chez 47 jeunes femmes non enceintes
de 100 à 430 μ ; moyenne : 287 μ
- chez les femmes enceintes
dans 30 cas : entre 200 et 300 μ
dans 26 cas : entre 300 et 400 μ
dans 6 cas : entre 400 et 600 μ
dans 3 cas : inférieur à 200 μ

Ainsi, le diamètre moyen des follicules est augmenté dans plus de la moitié des cas.

La colloïde est abondante, bien colorée et présente de nombreuses vacuoles.

La hauteur de l'épithélium :

En dépit de la largeur des follicules et de l'abondance de la colloïde, l'épithélium n'est pas plat. Sa hauteur varie de 2,9 à 14,9 μ

Dans 5 cas : reste inférieur à 6 μ

dans 46 cas : entre 8 et 11 μ

dans 4 cas : inférieur à 11 μ

En contraste chez 47 femmes non gestantes :

dans 30 cas : hauteur de l'épithélium inférieure à 6 μ

dans 8 cas : entre 8 et 8,7 μ

Aspect morphologique de l'épithélium :

- des segments d'épithélium hypertrophique sont présents dans 54 glandes.
- un épithélium à colonne et des néo-acini ont été vus dans 14 glandes.

L'auteur commente ainsi ses résultats : l'augmentation moyenne du poids de la thyroïde n'est pas significative et la légère augmentation de volume souvent notée au cours de la gestation n'est probablement due qu'à une hyperhémie de la glande.

Mais sont caractéristiques de la grossesse les modifications histologiques :

- L'abondance de la colloïde, abondance qui ne peut être due à sa stagnation, car on trouve peu épaisse et avec vacuoles marginales, signe de résorption colloïdale, dont THOMAS (1934, 247) fait de véritables vacuoles d'excrétion (AZE-RAD - E.M.C.)
- Coexistence d'un épithélium folliculaire de hauteur accrue c'est à dire de type III selon THOMAS ; épithélium excréteur résorbant la colloïde solubilisée,
- Avec néo-acini.

Ces modifications histologiques sont celles des états d'hyperactivité fonctionnelle de la glande.

Ces faits confirment ceux déjà mis en évidence par KNAUSS (1925, 135), LEICHER (1951, 142).

C - Le métabolisme de base

Le premier auteur ayant décrit l'élévation du M.B. au cours de la grossesse est MAGNUS-LEVY (1932, 161). Cette élévation survient à partir du second trimestre et atteint + 20 % à terme.

Un grand nombre d'auteurs, ces cinquante dernières années, confirmeront ces données et penseront d'abord que cela était également la preuve d'un métabolisme thyroïdien accru.

En 1952, WATROUS (262 bis), après étude du M.B. chez 150 femmes enceintes, montre que l'on ne peut établir aucune corrélation entre l'ancienneté de la grossesse, la prise pondérale de la mère et le poids de naissance de l'enfant.

Les modifications cardio-vasculaires et respiratoires, éventuellement, les besoins placentaires ou fœtaux (ANGELINO et Co, 9 bis, auraient montré que le sang des veines placentaires est fortement réduit et que la consommation d'O₂ dans la région utérine est supérieure à celle de toute autre région de l'organisme), suffisent amplement à modifier le M.B., sans qu'il soit besoin d'allouer des dépenses énergétiques maternelles accrues.

Nous pouvons ainsi, avec TOURNIAIRE et GUINET (54 bis, p 113) dénier tout intérêt à la mesure du M.B. au cours de la grossesse.

II - IODE HORMONAL ET HORMONES THYROIDIENNES

A - Le taux de l'iode hormonal au cours de la grossesse

1°) Le taux de l'iode hormonal est élevé durant la grossesse

a) Description princéps :

L'élévation du taux de l'iode hormonal au cours de la grossesse euthyroïdienne a été décrite pour la 1ère fois en 1948 par HEINE, MAN, JOHNSON, E. MAN et PETERS (104), confirmée par les mêmes auteurs (160) et par DANOWSKI (1950, 58).

Les premiers auteurs avaient d'emblée noté que cette élévation du taux de P.B.I. :

- survient tôt au cours de la grossesse, atteint son maximum à la 6ème semaine,
- parvient jusqu'à des taux de 6,2 à 11,2 % (E. MAN), alors que pour une femme adulte non enceinte, on admet que le taux de P.B.I. varie de 4 à 8 %,
- se maintient approximativement en plateau pendant toute la durée de la grossesse jusqu'à la délivrance,
- diminue progressivement après l'accouchement ; le P.B.I. a retrouvé son taux normal à la 6ème semaine du post-partum.

Nous donnons dans le tableau 1 les résultats de SINGH (1954, 234). Il détermine le P.B.I. chez 25 femmes enceintes de 16 à 38 ans, aucune n'ayant de signes de dysthyroïdie, à des intervalles réguliers de 4 semaines, à partir de la 6ème semaine environ.

Le taux moyen le plus fréquent est 7,50 %.

L'auteur note qu'il y a eu un minimum de 3 % et un maximum de 10 %, sans que l'on n'ait pu mettre en évidence chez ces femmes le moindre signe clinique d'affection thyroïdienne.

Semaines de gestation	Nombre de femmes testées	P.B.I. % moyenne
6 - 8	18	7,52
12	23	7,01
16	25	7,44
20	21	6,99
24	23	7,41
28	24	7,23
32	20	7,54
36	13	7,58
Travail	16	7,73
1er jour du post-partum	22	7,22
3ème jour du post-partum	23	7,13
5ème jour du post-partum	20	6,92
6ème semaine du post-partum	25	6,58

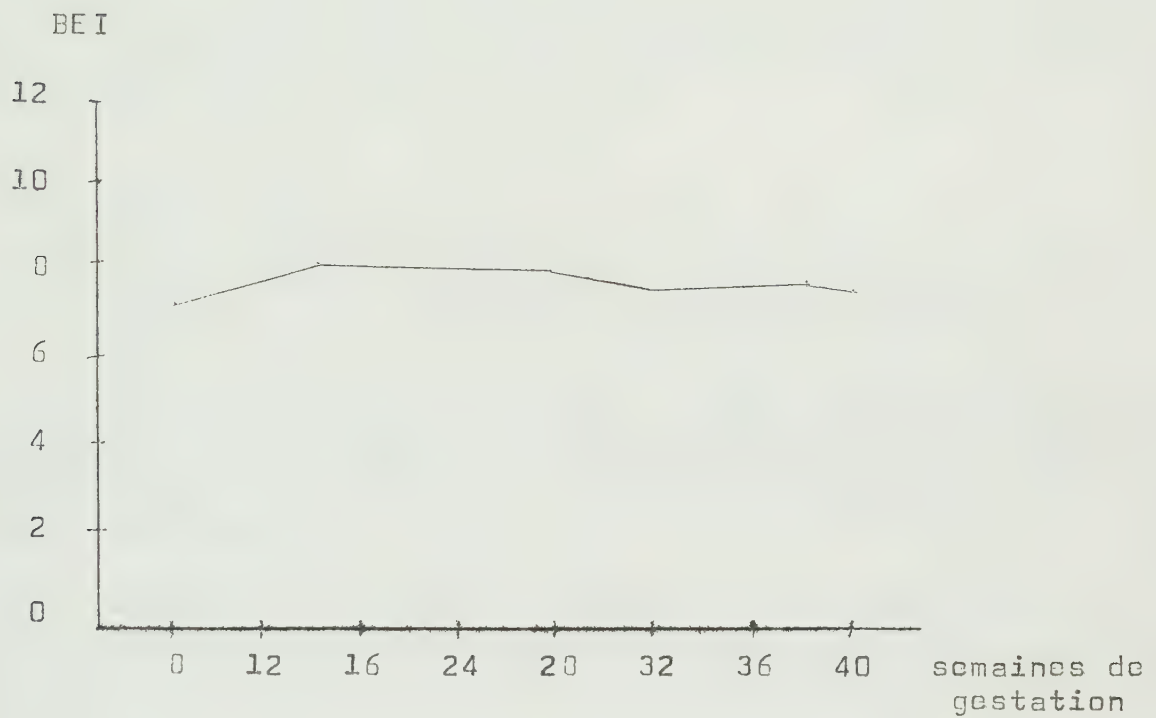
Tableau 1
D'après SINGH (1954, 234).
Taux de P.B.I. chez la femme enceinte.

Chaque dosage a été vérifié 3 à 4 fois ; le nombre total d'analyses atteint environ 900.

b) Nature de l'iode protidique au cours de la grossesse :

Il a été montré avec évidence par les techniques électrophorétiques, et après extraction au butanol, que la thyroxine constitue bien le principal composé iodé de l'iode protidique au cours de la grossesse (DANOWSKI, 1950, 58), (E. MAN, 1952, 149).

Le taux élevé de l'iode protidique, qui traduit donc une augmentation du taux total des hormones thyroïdiennes circulantes, sans que, fait insolite, il ne s'accompagne d'aucun signe d'hyperthyroïdie, apparaît être une réponse physiologique à la grossesse.



D'après E. MAN (1964, 162)

Courbe en plateau des taux du BEI au cours de la grossesse euthyroïdienne

La détermination du taux de P.B.I., connaissant la valeur qu'il atteint physiologiquement au cours de la grossesse, a été alors considérée comme étant le test le plus simple qui permette d'évaluer la fonction thyroïdienne au cours de la gestation.

Mais, en fait, le P.B.I. n'est pas rigoureusement représentatif du taux d'iode hormonal (DANOWSKI, 1950, 64). Il peut être augmenté artificiellement par la prise des drogues innombrables qui contiennent de l'iode organique ou inorganique, destinées en particulier à traiter des affections rhumatismales, vasculaires, cutanées, oculaires, pulmonaires (asthme), souvent prisus à l'insu du médecin ou données très libéralement à titre prophylactique en cas de goître.

c) P.B.I. et B.E.I. :

Aussi, selon BENSON (1959, 18), est-il préférable d'abandonner ce test et de recourir à la détermination du B.E.I. qui permet une étude plus spécifique de l'iode hormonal, car moins contaminable.

Cette non-spécificité du P.B.I. entraîne sa variabilité d'une femme à l'autre, et chez une même femme d'un mois à l'autre (BENSON, 18), SINGH (234) avait déjà remarqué cette variabilité, mais il concluait que l'élévation du taux d'iode hormonal n'était pas nécessairement stable au cours de la grossesse.

Pour montrer l'instabilité du P.B.I. et lui opposer la stabilité du B.E.I., BENSON dose le P.B.I. chez 20 femmes enceintes, et le B.E.I. chez 40, toutes euthyroïdiennes, et dont la grossesse se poursuivra sans incidents.

Si nous comparons les tableaux 2 et 3, nous voyons en effet une moindre dispersion dans les taux de B.E.I. (6,3 - 8,10 pour les P.B.I. ; 4,84 - 6,17 pour les B.E.I.)

Semaines de grossesse	Nombre de patientes	P.B.I.	Nombre de patientes	B.E.I.
5 - 8	6	7,70	5	5,04
9 - 12	7	7,34	5	6,17
13 - 16	2	8,50	12	4,84
17 - 20	4	7,60	14	5,67
21 - 24	7	8,06	18	5,38
25 - 28	1	8,10	15	5,56
29 - 32	3	6,63	16	5,79
33 - 36	5	7,92	16	5,39
37 - 40	10	7,16	11	5,60
Délivrance	15	7,92	30	5,90
Sang du cordon			26	5,40
1 semaine du post-partum	8	7,30	27	5,50
6 semaines du post-partum	3	6,30	5	5,80

D'après BENSON (1959, 18) Tableaux 2 et 3

P.B.I. et B.E.I. au cours de la grossesse normale.

Nous donnons maintenant les résultats de Evelyn MAN (1964, 162) qui détermine le BEI de 155 femmes euthyroïdiennes enceintes, de 18 à 34 ans, au moins 2 fois au cours du 1er trimestre, et au moins 2 fois par la suite. Elle ne retient parmi ces 155 femmes que 30, qui tout à la fois auront eu au moins 4 contrôles, dont la grossesse se sera déroulée sans aucun incident obstétrical ou général, qui n'auront eu besoin d'aucun antibiotique, tranquillisant ou anticonvulsif, et qui auront donné naissance à un enfant vivant, bien constitué, et normal sur les plans somatique et neurologique, pesant au moins 2,500 kilos.

Dans le tableau 4, nous relevons uniquement les moyennes, minimum et maximum.

Si l'on exclut les valeurs extrêmes, qui sont soulignées, et plus éloignées de la moyenne que la majorité des autres résultats (tableau 5), on s'aperçoit que en fait les données changent peu.

E. MAN fera admettre comme valeur physiologique du BEI au cours de la grossesse les valeurs de 5,5 à 10,5 γ % (3 à 6 γ % chez les adultes normaux).

Le taux de l'iode hormonal augmente ainsi, en moyenne de 50 à 70 %.

Les valeurs admises pour le PBI sont de 7 à 12 γ %.

Le taux de BEI se maintient en plateau durant toute la durée d'une grossesse normale chez une femme euthyroïdienne.

	De la 10ème à la 24ème semaine					De la 24ème semaine à l'accouchement			A la 6ème semaine du post-partum
Nombre de dosages	12	22	23	22	17	25	27	16	
Moyenne	7,3	7,4	7,7	7,6	7,4	7,6	7,9	7,6	
Minimum	5,6	<u>4,8</u>	5,7	6,0	6,6	5,6	6,1	5,7	3,4
Maximum	<u>9,4</u>	9,2	9,2	10,2	8,4	<u>10,7</u>	10,1	9,1	6,4

Tableau 4 : BEI au cours de la grossesse.

D'après E. MAN (1964, 162)

Moyenne	7,1	7,6				7,4		
Minimum	5,6	5,9				5,6		
Maximum	8,4	9,2				8,9		

Tableau 5 : excluant les valeurs extrêmes, soulignées dans le tableau précédent.

d) Quelques remarques à propos de la détermination de l'iode hormonal :

Nous n'entrerons pas dans le détail des techniques ; nous signalerons simplement :

1 - Que la durée et les difficultés d'extraction de la fraction iodée hormonale par le butanol sont incompatibles avec la mise en oeuvre de dosages en série ; aussi détermine-t-on le BEI qu'à l'occasion de travaux expérimentaux ; de plus son intérêt est diminué par le fait qu'il est contaminable par l'iode organique exogène.

2 - La détermination actuelle par les méthodes d'extraction sur résine donne :

- l'iode total (I.T.)
- l'iode organique, dont le taux normal varie de 4 à 8 % %, en l'absence de contamination.

e) Influence de l'état nutritionnel sur le P.B.I. :

Le taux de PBI est influencé par l'état nutritionnel.

C'est ce que montrent ROSE, RUSSEL et STAN (unpublished data), en comparant les taux de PBI d'un groupe de femmes d'une classe aisée, aux taux de PBI d'un groupe de femmes indigentes ; pour ce dernier groupe, la moyenne est au moment de l'accouchement, avec la technique utilisée par l'auteur, pour les mères : 8,2 % %, et pour leurs nouveaux-nés : 6,7 % %, soit une différence de 1,5 % % au profit des femmes de classe aisée et de leur enfant.

f) Taux de l'iode hormonal dans le liquide amniotique :

Enfin, les mêmes auteurs ont pu déterminer le PBI dans 4 liquides amniotiques "propres" : il est très bas, respectivement : 0,3 - 0,6 - 0,6 et 0,8 % %, ce qui implique l'absence d'un taux appréciable d'iode hormonal dans le liquide amniotique.

g) Conclusion :

Nous nous sommes étendus sur cette élévation du taux de l'iode hormonal au cours de la grossesse ;

"L'intérêt de cette modification biochimique d'un tel degré, d'une telle constance, a donné lieu à de nombreuses hypothèses concernant sa signification, a provoqué de nombreuses investigations pour cerner le mécanisme de ce phénomène, a soulevé un intérêt considérable, en raison des relations entre la fonction de reproduction et la thyroïde". (RUSSEL, 1960, 207).

- Existe-t-il une augmentation de l'activité thyroïdienne ?
- Se produit-il au contraire une diminution de la dégradation périphérique de la thyroxine ?

- Comment une telle élévation du taux de l'iode hormonal ne s'accompagne-t-elle pas de signes de thyrotoxicose ?

Toutes questions auxquelles les physiologistes pourront répondre au fur et à mesure que se perfectionneront les tests d'exploration du métabolisme thyroïdien.

2°) Taux de P.B.I. et avortement

L'élévation du taux de PBI au cours de la grossesse étant apparue comme la règle, et inversement, la constatation d'un taux bas chez les femmes en menace d'avortement, a pu faire suggérer :

1 - Que l'absence d'augmentation du taux de l'iode hormonal au début de la grossesse pourrait être envisagée comme cause possible de certains avortements spontanés (E. MAN 1951, 160 ; De MOWBRAY et TICKNER 1952, 151 ; RUSSEL 1953, 221 ; LUM 1955, 140 bis ; KOCK 1966, 133 bis), d'autant qu'il existait une opinion généralement admise, mais non prouvée, par les gynécologues-obstétriciens, attribuant volontiers avortements à répétition et infertilité à une insuffisance thyroïdienne fruste.

2 - Que la chute du PBI au cours d'une grossesse devait conduire à un avortement, et devait en être la cause directe, d'où la prescription d'extraits thyroïdiens en pareils cas.

Il est intéressant de rapporter les résultats de SINGH (1954, 234) à ce propos, concernant 36 femmes (1ère statistique importante) observées avec un diagnostic d'avortement imminent.

Sur ces 36 femmes :

- 26 avortent effectivement ; or les PBI déterminés entre 0 et 28 jours avant l'avortement étaient dans les limites normales pour une grossesse normale, ou à la limite inférieure de la normale, entre 5,5 et 5,9 γ % pour 4 femmes.

- 5 qui menèrent leur grossesse à terme, n'avaient qu'un PBI d'adulte "normal" au moment de la menace d'avortement.

- et les 5 autres, qui n'avortèrent pas non plus, avaient un PBI normal pour l'âge de la grossesse.

Les données de SINGH suggèrent, contrairement à celles de E. MAN, qu'un taux bas de PBI n'est pas associé obligatoirement à une menace d'avortement, et inversement, qu'un taux de grossesse normale n'est pas une garantie contre l'avortement.

SINGH conclut : bien que la majorité des médecins actuellement, sur des bases empiriques, donnent des extraits thyroïdiens dans les menaces d'avortement, il serait bon que de plus amples études prouvent la valeur de cette médication ; même s'il est admis que la thyroïde est nécessaire à la bonne fin d'une gestation, le problème reste à démontrer.

ENGSTROM, la même année (72) pose précisément la question de savoir si le taux bas de PBI constaté dans les menaces d'avortement est la cause réelle et déterminante de l'avortement, ou simplement le reflet d'un autre déficit ; il pense que cette dernière hypothèse est la plus valable, et suggère qu'une chute du taux d'oestrogènes pourrait bien être la cause directe de certains avortements, et la cause même de la chute du PBI. Il rappelle ainsi la conclusion à laquelle, de nombreuses années plus tôt, était parvenu SMITH (1946, 240), qui préconisait des oestrogènes plutôt que des extraits thyroïdiens dans les menaces d'avortement et dans les avortements à répétition.

Ultérieurement, BURTON et HERRMANN (1954, 20 bis), COMINOS (1956, 43 bis), KALTREIDER (1959, 130 bis) et Mc COOGAN (1962, 172 bis) montrèrent en effet que l'administration d'extraits thyroïdiens ne donne de bons résultats dans les avortements à répétition que si la mère souffre d'une hypothyroïdie franche.

Cette relation éventuelle, mais non constante cependant, entre un taux bas de PBI et une menace d'avortement, n'est pas une diversion à notre sujet, car cette hypothèse de ENGSTROM, selon laquelle il y aurait une relation de cause à effet entre le taux élevé des oestrogènes et le taux élevé du PBI, s'est montrée particulièrement fructueuse quant à la compréhension des modifications subies par le métabolisme thyroïdien au cours de la grossesse, hypothèse qui est à l'origine des expérimentations que nous allons envisager.

3°) Effets des oestrogènes sur le taux de P.B.I. chez l'adulte

a) Les oestrogènes élèvent le taux de P.B.I. :

ENGSTROM (1952, 72) paraît être le premier à avoir montré l'influence des oestrogènes sur le taux de l'iode hormonal plasmatique.

Il constate :

- 1 - L'élévation du PBI au cours de la grossesse n'a encore reçu aucune explication ;
- 2 - Nombre de menaces d'avortement s'accompagnent d'un taux bas de PBI, de même que d'un taux bas d'oestrogènes ;
- 3 - Les oestrogènes dépriment la consommation d'oxygène des homogénats de tissu (GUIDRY 1952, 97) ;

- 4 - La gestation, qui s'accompagne d'une inondation de l'organisme par les oestrogènes, améliore souvent une hyperthyroïdie.

Il semble alors pertinent à l'auteur d'étudier l'influence des oestrogènes sur le taux du PBI, ce qu'il fait chez 16 malades, 5 femmes et 11 hommes, âgés de 18 à 74 ans, qui reçoivent 20 à 100 mg de diéthylstilboestrol par 24 heures, la plupart pour un cancer de la prostate ou du poumon.

Résultats :

- 1 - Le PBI s'élève dans tous les cas, hommes ou femmes. Le taux moyen passe de 4,6 à 6,6 γ %.
- 2 - Le taux maximum est ordinairement atteint vers la 3ème ou 4ème semaine.
- 3 - Ce taux se maintient en plateau pendant toute la durée de l'administration des oestrogènes ; l'auteur cite le cas d'une femme, non incluse dans cette étude, dont le PBI s'est maintenu à 10 γ % pendant 3 mois d'oestrogénothérapie.
- 4 - Après suspension de la thérapeutique, se produit une chute progressive du PBI ; le retour à un taux normal demande environ 4 semaines.
- 5 - Enfin, aucun malade n'a présenté de signes cliniques d'hyperthyroïdie, bien que chez quelques uns le taux de PBI ait atteint la zone hyperthyroïdienne.

Les oestrogènes :

- a - élèvent le taux de l'iode protidique ;
- b - accroissent la tolérance de l'organisme à l'hormone thyroïdienne.

La conclusion de cette expérimentation s'impose :

Elle suggère la possibilité que l'élévation physiologique du PBI au cours de la grossesse ne soit qu'un phénomène secondaire à l'hyperoestrogénie qui caractérise la gestation normale.

b) Effets des oestrogènes chez les hypothyroïdiens non équilibrés :

ENGSTROM (1954, 71) poursuit son expérimentation : chez 5 hypothyroïdiens par thyroïdectomie ou par insuffisance pituitaire, mais maintenus à une hormonothérapie substitutive, l'administration d'oestrogènes n'entraîne aucune élévation du taux de PBI.

- Il conclut alors, si les oestrogènes élèvent le taux de PBI :
- c'est par l'intermédiaire d'une hyperactivité thyroïdienne ;
 - donc un fonctionnement thyroïdien normal est requis ;

- et l'intégrité de l'hypophyse antérieure est nécessaire pour permettre l'action des oestrogènes sur la sécrétion thyroïdienne.

Une expérimentation animale antérieure n'avait de même montré aucune élévation de l'iode protéique chez des rates hypophysectomisées, après administration d'oestrogènes (REINECKE and SALIMAN 1953, 217).

ENGSTROM excluait même la possibilité d'une modification des mécanismes de transport de l'hormone.

c) Effets des oestrogènes chez les hypothyroïdiens bien compensés:

En fait, seule la présence d'hormone thyroïdienne dans l'économie est nécessaire et suffisante pour que les oestrogènes puissent entraîner une élévation du PBI.

ENGBRING et ENGSTROM (1959, 70), revenant sur leur précédente expérimentation, montrent que la thyroïde elle-même n'est pas nécessaire pour obtenir ce résultat.

En effet, l'administration d'oestrogènes à des patients athyréotiques qui reçoivent une hormonothérapie substitutive, mais à dose suffisante pour être en état d'euthyroïdie, entraîne une élévation du taux de PBI.

Ils donnent 30 mg de diéthylstilboestrol à 14 patients athyréotiques. Ils constatent :

- Chez celui qui ne reçoit aucun extrait thyroïdien, il ne se produit aucune modification du taux de PBI ;
- Chez 10 malades qui reçoivent de la poudre de thyroïde à doses variées et insuffisantes :
 - . 3 restent sans réponse, comme dans sa précédente observation,
 - . 6 ont une élévation modérée, de 2 et 4 % au départ, à 6 % au maximum ;
- Chez 3 malades qui reçoivent de la thyroxine à dose suffisante et sans augmentation de cette dose :
 - . l'un passe de 7,6 à 12 % en 2 semaines,
 - . le second de 8,5 à 13,9 % en 27 jours,
 - . le 3ème de 9,1 à 22,3 % en 17 jours.

Signalons qu'inversement, le taux de PBI est diminué chez les sujets qui reçoivent des androgènes (FEDERMAN 1958, 78, ENGBRING, ENGSTROM).

B - Capacité de transport des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse

Parmi les modifications physiologiques du métabolisme thyroïdien au cours de la grossesse, nous avons déjà noté :

- Une augmentation modérée du volume de la glande ;
- Une avidité accrue pour l'iode du C.T. ;
- Une élévation du taux de l'iode hormonal.

Cette triade est habituellement considérée comme preuve d'un hyperfonctionnement thyroïdien et tous les physiologistes que nous avons eu l'occasion de citer se sont étonnés que l'on n'en retrouve aucun symptôme clinique pendant la grossesse.

DOWLING, FREINKEL, INGBAR (1956, 56), constatent que les causes et les conséquences de cette unique dissociation fonctionnelle sont inconnues et que le rôle physiologique de la T.B.G. reste inconnu également, rappellent la suggestion des premiers auteurs (DANOWSKI, E. MAN) selon laquelle l'élévation du P.B.I. au cours de la grossesse pourrait résulter d'une modification dans la fixation protéique de la thyroxine. Ils se proposent d'étudier la capacité de transport de la T.B.G. au cours de la grossesse. Etude rendue d'autant plus intéressante que la gestation entraîne des modifications protéiques importantes.

1°) Le taux de protéides chez la femme enceinte

Les protéides totaux sont diminués

- en raison essentiellement d'une chute importante de l'albumine
- alors que les globulines subissent une modification dans leur répartition (RUSS 1944, 214) (tableau 6)
- les alpha 1 globulines sont légèrement augmentées
- les alpha 2 et les bêta 1 globulines sont fortement augmentées
- les gamma globulines sont inchangées ou modérément diminuées.

Ce sont aussi les données auxquelles étaient parvenus LONGSWORTH (1945, 138), LAGERCRANTZ (1945, 143), MOORE (1949, 171). Selon MACY et MACH (1953, 167) les alpha globulines augmentent progressivement au cours de la grossesse pour atteindre un maximum près du terme, alors que les gamma subissent au contraire une décroissance constante.

Ces modifications des globulines sont durables dans le post-partum, alors que les taux de protéides totaux et de l'albumine reviennent rapidement à la normale.

	Alb %	α 1 %	α 2 %	β 1 %	β 2 %	γ %
Valeur chez 1 femme non enceinte	51,5	10,9	8,8	11,4	- 7,2 -	10,1
Femmes enceintes						
1	42,9	11,5	10,0	17,8	- 8,3 -	9,6
2	33,5	13,3	13,4	18,1	- 8,9 -	12,9
3	40,5	14,9	11,8	16,5	- 8,1 -	8,2

D'après RUSS (1954, 214)

Tableau 6

Les protéides chez la femme enceinte
Par méthode électrophorétique

2°) Détermination directe de la capacité de transport de la TBG

Les résultats de DOWLING et coll. (56) sont importants. Ils étudient par électrophorèse la distribution de la thyroxine entre la TBG et l'albumine, chez la femme gestante et non gestante.

A pH 8,6 et à pH 4,5, la radiothyroxine ajoutée au sérum se retrouve dans les 2 cas sur des fractions protéiques ayant même mobilité électrophorétique que dans l'état de non gestation.

A pH 8,6 toutes les électrophorèses pratiquées au cours de chaque trimestre, et pour les concentrations croissantes de thyroxine, donnent chez la femme enceinte un pourcentage de radiothyroxine associé à la TBG significativement plus élevé que celui associé à l'albumine (tableau 7), le pourcentage de radiothyroxine fixé sur l'albumine étant relativement diminué, ce qui implique une augmentation nette de la capacité de fixation de la TBG au cours de la grossesse.

1 - Cette augmentation de la capacité de fixation de la TBG (ou TBC) au cours de la grossesse

a - survient très tôt. Les auteurs ont pu la mettre en évidence chez 2 femmes au 21ème jour d'une ovulation suivie de fécondation.

b - elle est durable dans le post-partum (tableau 8). La répartition de la thyroxine entre la TBG et l'albumine n'a pas encore retrouvé son pourcentage normal à la 5ème semaine du post-partum, alors que le taux du PBI est redevenu normal.

alpha et bêta globulines est augmenté durant la grossesse, et que la TBG est une inter alpha 1 - alpha 2 globuline. Quoiqu'il en soit, la capacité de fixation de cette protéine, mesurée par la quantité de thyroxine ajoutée in vitro pour la saturer, est utilisée comme indice de concentration.

	Thyroxine ajoutée (μ /100 ml)								PBI μ / 100ml	Protides totaux g/l	Alb g/l
	10		40		85		160				
Quantité fixée en % sur :	TBP	Alb	TBP	Alb	TBP	Alb	TBP	Alb			
Moyenne pour 9 sujets normaux	80,4	14,6	50,2	42,1	38,5	54,5	28,9	62,0	5,3	68	41
Moyenne pour 6 femmes 1er tri mestre	90,5	5,7	81,1	14,0	69,0	30,2	47,8	44,4	8,1	64	35
Moyenne pour 8 femmes 2è tri mestre	93,1	4,3	81,9	12,9	65,8	27,8	49,1	41,6	7,2	64	35
Moyenne pour 8 femmes 3è tri mestre	90,6	4,9	82,5	12,5	65,9	26,9	48,9	42,9	8,6	63	33
Moyenne de tous les do sages pour les femmes enceintes	91,5	4,9	81,8	13,3	65,6	27,7	48,7	42,8	7,9	64	34

Distribution de la thyroxine entre la TBP et l'albumine déterminée par électrophorèse sur papier, au cours de la grossesse, exprimée en pourcentage de la radioactivité totale.

Tableau 7. D'après DOWLING et associés (1956, 56)

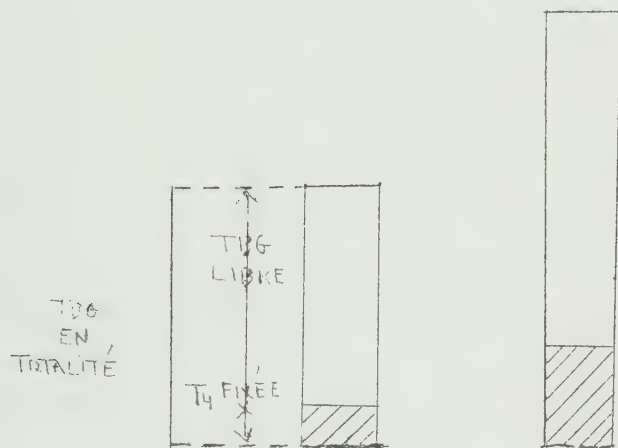
	Quantité de thyroxine additionnée μ /100 ml								PBI μ %
	10		48		85		160		
	TBP	Alb	TBP	Alb	TBP	Alb	TBP	Alb	
Femmes "normales"									
1	79,1	17,1	54,2	38,7	46,0	48,1	38,4	56,7	5,0
2	80,2	16,8	53,7	37,9	44,0	49,8	39,0	56,9	5,2
3	78,4	15,9	55,1	38,4	47,4	47,6	37,0	55,1	4,8
Femmes accouchées									
2 - terme	95,0	3,4	89,8	7,2	69,4	23,7	52,4	42,4	9,0
1ère semaine	94,2	4,8	71,1	18,1	60,5	38,4	47,9	47,4	8,4
3ème semaine	92,6	5,1	70,8	20,9	56,8	41,4	45,5	48,3	6,6
5ème semaine	88,7	8,4	63,7	29,8	51,3	46,6	42,1	50,1	5,9
2 - terme	95,1	2,8	85,2	10,9	69,1	21,6	59,2	32,2	8,5
1ère semaine	94,0	5,1	77,6	16,8	59,2	31,8	52,2	31,7	7,8
3ème semaine	94,5	3,6	72,6	21,4	60,1	28,0	49,1	38,4	5,8
5ème semaine	91,6	5,6	65,4	26,4	50,8	40,9	41,5	43,7	5,5
3 - terme	94,4	4,0	87,1	8,4	70,2	22,4	60,0	29,8	7,7
1ère semaine	92,3	5,1	76,4	16,9	58,1	32,8	48,0	44,7	6,9
3ème semaine	87,9	7,2	77,1	14,1	52,6	34,7	44,8	47,5	6,0
5ème semaine	84,8	9,1	69,2	21,7	52,3	37,8	41,9	50,6	4,0

Distribution de la thyroxine entre la TBG et l'albumine au cours du post-partum (détermination électrophorétique, et pour des concentrations croissantes de thyroxine), exprimée en pourcentage de la radio-activité totale.

D'après DOWLING et associés (1956, 56)

Tableau 8

c - elle est d'ampleur beaucoup plus grande -2 fois la normale- que celle de l'élévation du PBI (ROBBINS 1958, 205) ; (RUSSEL 1960, 207) ; (TANAKA 1959, 242, voir tableau 9), en sorte que le taux de PBI est loin d'atteindre le niveau qui serait proportionnel à l'augmentation de la TBC, qui double, en moyenne au cours de la grossesse (tableau 9). Il y a donc une augmentation distincte de la TBC et du PBI (RUSSEL 1960, 207). Il en résulte une saturation moindre de la protéine vectrice au cours de la grossesse que dans l'état de non gestation.



Augmentation de la capacité de fixation de la TBG au cours de la grossesse ; augmentation telle que la saturation de la protéine vectrice est diminuée.

Puisque la distribution de la thyroxine, in vitro, entre la TBG et l'albumine est en partie dépendante de la concentration de ces protéines, il semblerait possible d'admettre que l'hypoalbuminémie physiologique de la grossesse, ou qu'une modification dans la capacité de l'albumine de fixer la thyroxine, intervienne dans la fixation accrue de la thyroxine sur la TBG dans le sérum maternel.

Cela ne paraît pas être le cas ; l'addition, in vitro, d'albumine sous forme de mercapto-albumine, ne modifie aucunement la fixation préférentielle de la thyroxine sur la TBG (DOWLING et co., 56).

L'augmentation de la capacité de la fixation de la TBG résulte bien d'une modification de cette protéine. Toutefois le dosage de la TBG ne peut être pratiqué ; il n'est donc pas possible d'affirmer si ce fait résulte d'une augmentation en valeur absolue du taux sérique de la protéine vectrice ou d'une modification dans les caractéristiques moléculaires qui déterminent son affinité pour la thyroxine. La première hypothèse est la plus vraisemblable, bien que non démontrée, puisque le taux des

	Nombre de sujets	PBI γ/100 ml	TBC γ/100 ml Ecart Moyenne	
Euthyroïdie	42 F.	5 - 7	11,0 - 30,4	20,3
Hypothyroïdie	9	0,8- 3,4	14,7 - 43,6	26,4
Hyperthyroïdie	13	0,1- 22,0	0,0 - 24,9	17,8
Grossesse (après la 12ème se- maine)	33	4,1- 10,4	21,7 - 62,3	41,3

Résultats de TANAKA (1959, 242)

Résultats exprimés non plus en pourcentage, mais en valeur absolue
(%).

Tableau 9

Etat clinique	Patient	PBI γ/100 ml	TBG γT4/100 mg
Ecart observé chez 12 sujets normaux		4 - 8	12 - 20
Grossesse euthy- roïdienne (3ème semestre)	1 2 3	0,4 9,3 0,6	31,7 32,2 30,0
Hyperthyroïdie + grossesse		14,0	30,6
Hyperthyroïdie	1 2 3 4 5 6 7	10,0 13,0 10,6 9,0 9,3 14,0 9,9	14,4 15,9 22,5 17,0 24,9 26,6 20,0

Résultats de LEE (1964, 274)

également exprimés en valeur absolue.

Tableau 10

- 2 - Enfin, l'augmentation de la capacité de transport (T.B.C.) de la TBG au cours de la grossesse, de même que l'élévation du taux de PBI, est la conséquence de l'hyperoestrogénie.

C'est ce que montrent DOWLING, FREINKEL, INGBAR (1956, 57 ; 1960, 5), qui étudient la TBC chez des adultes euthyroïdiens, hommes et femmes, et chez des myxoedémateux traités à doses suffisantes, recevant du diéthylstilboestrol (30 mg/24 h) ou du benzoate d'oestradiol (11 mg I.M.).

Il s'agit d'une expérimentation semblable à celle décrite à propos de l'élévation du taux de PBI sous l'effet des oestrogènes.

- 3 - Quant à la capacité de fixation de la T.B.P.A., INGBAR (1958, 21) montre qu'elle ne subit que peu ou pas de changement au cours de la grossesse, mais après l'accouchement il se produit une chute, chute qui a été montrée se produire également à l'occasion d'un stress quelconque, d'une affection aiguë ou d'une intervention chirurgicale (RICHARDS, DOWLING, INGBAR 1959, 218).

- 4 - Cet accroissement de la capacité de transport de la TBG explique la tolérance accrue à un excès d'hormones thyroïdiennes chez la femme enceinte. E. MAN (1951, 160) a pu prescrire des extraits thyroïdiens à des femmes enceintes jusqu'à obtenir une élévation du PBI à des taux d'hyperthyroïdie sans qu'apparaisse le moindre signe de thyrotoxicose, ou encore la même tolérance accrue chez des femmes non gestantes à qui l'on administre des oestrogènes et des extraits thyroïdiens (ENGSTROM et co. 1954, 71 ; DOWLING et co. 1956, 57), et chez qui on ne note aucune élévation du M.B., aucune accélération du pouls.

Cette notion de tolérance accrue à un excès d'hormones thyroïdiennes sous oestrogénothérapie ou au cours de la gestation, qui avait tant intrigué les premiers auteurs, trouve dès lors naturellement sa raison

a - Sans qu'il soit nécessaire d'imaginer, ainsi qu'ils l'avaient fait, une diminution de l'activité de l'hormone thyroïdienne sur les tissus périphériques sous l'effet des oestrogènes, un effet antimétabolique des oestrogènes ou un antagonisme entre oestrogènes et hormones thyroïdiennes au niveau des tissus, ce que paraissent prouver :

- la dépression de la consommation d'oxygène des homogénats de tissus imprégnés par des oestrogènes (GUIDRY 1952, 97),
- la diminution du M.B. chez des rats hypophysectomisés recevant des extraits thyroïdiens de remplacement lors que des oestrogènes leur sont administrés.

b - D'autres cherchaient une finalité à cette augmentation de l'iodo hormonal et de la capacité de transport de la TBG.

Pour DOWLING (56), puisque, in vitro, la distribution statique de la thyroxine entre les protéines cellulaires et extracellulaires est conditionnée par la relative abondance des protéines extracellulaires fixatrices de la thyroxine, ainsi, au cours de la grossesse, cette extraordinaire augmentation de la TBG pourrait avoir pour rôle de ne permettre l'entrée cellulaire que de quantités normales d'hormone dans les tissus maternels, et pourrait ainsi les protéger contre les effets métaboliques habituels provoqués par une augmentation de la concentration de la thyroxine circulante, alors que des quantités accrues d'hormones thyroïdiennes pourraient être nécessitées par certains tissus : utérus, placenta, voire le fœtus ; ou bien, grâce à la TBG, ces quantités anormales de thyroxine pourraient être canalisées vers des sites où la dégradation hormonale se fait sans effet métabolique.

3°) Détermination indirecte de la capacité de transport de la TBG

Tests de Hamolsky et de fixation sur résine

Les tests pratiqués in vitro de fixation érythrocytaire de la T3 marquée et de fixation sur résine constituent un moyen indirect d'apprécier la capacité de fixation des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes.

Au cours de la grossesse, en accord avec l'augmentation de la capacité de transport de la TBG et de sa moindre saturation, ces tests ont une valeur abaissée.

1 - Test de Hamolsky :

Hamolsky, Stein et Freedberg (1957, 113) donnent comme valeur de fixation érythrocytaire in vitro de la triiodothyroxine marquée, après deux heures d'incubation :

Euthyroïdiens (231 dosages chez 209 sujets)

- 10,3 à 17,0 % moyenne 13,9

Hyperthyroïdiens (110 dosages chez 67 malades)

- 16,4 à 34,2 % moyenne 21,9

Hypothyroïdiens (35 dosages chez 29 malades)

- 5,0 à 11 % moyenne 9,3

Au cours de la grossesse, 97 dosages chez 36 femmes montrent ce test fortement diminué

- 4,7 à 11,8 % moyenne 7,8 %

a - Le moment de la grossesse auquel ce changement se produit n'a pu être déterminé avec précision, en raison d'un nombre insuffisant de mesures. Cependant, chez une femme la valeur de ce test est passée de 15,3 % avant la grossesse à 8,5 % environ à la 3ème semaine de gestation. Chez une autre femme, c'est une diminution de 12,2 % avant la grossesse à 9,1 % à la 6ème semaine.

b - Chez plusieurs femmes, le test diminue entre la 6ème et la 7ème semaine, puis reste constant tout au long de la grossesse, sans aucune variation significative d'un trimestre à l'autre.

c - Après la délivrance, le test retrouve des valeurs normales, chez une femme au 7ème jour, chez plusieurs autres entre le 7ème et le 14ème jour. Chez deux femmes, il y a eu après l'accouchement une augmentation du test de Hamolsky jusqu'à des valeurs d'hyperthyroïdie.

d - Les oestrogènes entraînent également la diminution de la fixation érythrocytaire de la T3 marquée dans les mêmes conditions que celles que nous avons déjà décrites (sujet adulte normal ou myxœdémateux traité à doses suffisantes).

2 - Test de fixation sur résine :

HOLLANDER (1953, 119) détermine le taux de fixation in vitro sur résine de la triiodothyroxine marquée à l'I 131.

Il donne pour résultat :

- Chez les sujets normaux pour 109 dosages
25 à 35 % moyenne $30,1 \pm 2,8$
- Chez les hyperthyroïdiens pour 35 dosages
35 à 57 % moyenne $44,2 \pm 5,9$
- Chez les hypothyroïdiens pour 20 dosages
20 à 27 % moyenne $25,0 \pm 2,5$
- Au cours de grossesses normales
18 à 25 % moyenne $21,6 \pm 2,6$

Le pourcentage particulièrement bas, plus bas encore que dans l'hypothyroïdie, de T3 fixée sur la résine implique bien une élévation de la capacité de fixation des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes, alors que la fixation élevée dans l'hyperthyroïdie montre une saturation de ces protéines.

Nous soulignerons la valeur de ces deux tests pour apprécier l'état thyroïdien d'une femme enceinte ou d'un nouveau-né : ils ne sont pas influencés par un apport exogène éventuel d'iode, et l'emploi de la radioactivité se fait in vitro.

En conclusion, la grossesse ou les oestrogènes

- 1 - Elèvent le taux d'iode hormonal à des valeurs parfois voisines de l'hyperthyroïdie ;
- 2 - Abaissent les tests de Hamolsky et de fixation sur résine à des valeurs d'hypothyroïdie.

C - Taux de thyroxine libre au cours de la grossesse

Dans le sérum, la thyroxine liée aux protéines (TBP-T4) est en permanence en équilibre avec une petite fraction dite "libre"



Cette fraction libre, ou dialysable, représente environ 0,5 pour mille du PBI. Nous en connaissons l'importance considérable.

1°) ROBBINS (1958, 205) étudie le taux de thyroxine libre chez la femme enceinte, et le trouve abaissé (calculs approximatifs selon l'autour), conséquence de l'augmentation de la capacité de la TBG.

En effet :

- Le taux de thyroxine totale est élevé dès la 6ème semaine et reste à ce taux sans changement significatif jusqu'à la fin de la grossesse.

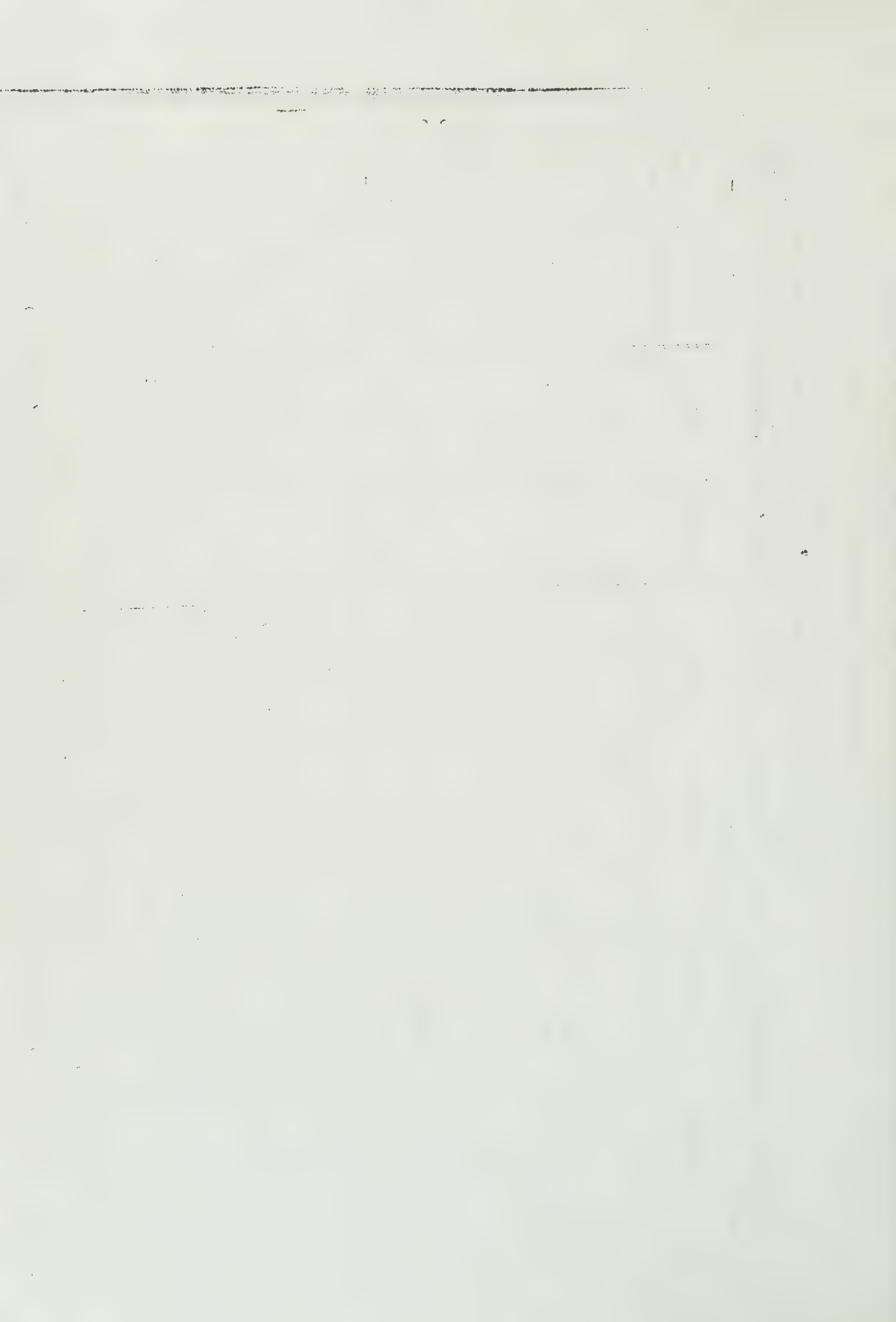
- L'augmentation de la TBG est relativement plus importante que l'augmentation du taux total de thyroxine, d'où :

- environ 15 à 34 % des sites moléculaires de la TBG sont occupés au cours de la grossesse, alors que 21 à 42 % sont occupés chez des adultes non gestantes.

- Le taux moyen de thyroxine libre ne s'est pas élevé. La valeur moyenne, pour chaque groupe de femmes gestantes, est significativement plus bas que pour les femmes non gestantes ; toutefois, la majorité des valeurs individuelles reste dans les valeurs des non-gestantes.

Mois de Grossesse	THYROXINE TOTALE (10 ⁻⁷ M)					T.B.C. (10 ⁻⁷ M)					THYROXINE LIBRE (10 ⁻¹¹ M)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
2	1	1,3				1	2								
3		1,4			1,8		4,5					4,7			
4	1,0	1,4	1,4	2,1			6,1		6,2	8,0	2,9	3,7	3,8	5,9	3,5
5	1,4	1,4	1,4			5,3	7,2	5,4			3,9	3,0	2,9		
6						5,8	7,0	7,5				3,1			
7	1,5	1,8	1,5	1,9	1,8		7,3	7,7	8,9	9,3		3,9	3,0	3,4	
8	1,8	1,5	1,8	2,2		6,7	6,7	6,6	7,0		3,6		3,7	5,5	2,9
9	1,5					9,3		5,7	10,7		2,4	3,0	5,3	2,3	
Terme		1,7	2,2		1,9		7,7			7,6		3,3	6,6		4,1
Jours Post- partum															
3	1,5	1,7		1,8		7,0	7,6								
10		1,5	1,5	1,5	1,4		6,3	4,8	7,7	8,4	3,4	3,4	5,5	3,7	2,5
24				1,2								3,9		3,7	
31	1,1					3,9			4,5		4,7			4,3	
38			1,1					3,2					5,9		
Adultes non ges tantes	9 dosages		0,71 Ecart	1,1 Moyenne		2,1 Ecart	3,2 Moyenne	2,6			3,3 Ecart	8,6 Moyenne		6,2	

Tableau 12. D'après ROBBINS (1958, 205). Le taux de thyroxine totale est calculé à partir du PBI, en supposant que tout l'icde est hormonal.
(thyroxine-iodine pour 100 ml) = (thyroxine par ml) (65,5)⁵
(thyroxine par ml) = (môle de thyroxine par litre) (7,7 x 10⁵)
Les résultats sont exprimés en concentration molaire.



2°) Un autre fait en faveur d'un taux bas de thyroxine libre, signalé par HAMOLSKY (1957, 113), est le passage moins rapide dans les hématies de la T3 marquée, au cours du test de fixation érythrocytaire ; ce qui suggère selon l'auteur une relativement haute concentration des sites fixateurs de la TBG restés inoccupés et par suite un taux bas de thyroxine libre.

3°) Autres auteurs pour qui le taux de thyroxine libre est abaissé au cours de la grossesse (technique de dialyse) :

1 - LIEWANDAHN K., LAMBERG B.A. et Co (1967, 142 bis).

2 - STERLING et BRENNER (1966, 222 bis)

	Taux de thyroxine libre	
	mg/100 ml	en % du PBI
Sujet normal	2,76	0,046
Grossesse	2,35	0,026
Hypothyroïdie	0,38	0,028
Hyperthyroïdie	13,08	0,104

3 - INGBAR (1965, 123 bis)

	Taux de thyroxine libre	
	mg/100 ml	en % du PBI
Sujet normal	4,03	0,050
Grossesse	3,21	0,026
Hypothyroïdie	0,88	0,037
Hyperthyroïdie	20,56	0,11

4°) Auteurs pour qui le taux de thyroxine libre est identique chez une femme enceinte au 3ème trimestre, et chez l'adulte :

LEE-HENRY (1964, 137)

Femmes au 3ème trimestre (T4 = m %)

1	4,1
2	3,8
3	2,2
Absence idiopathique de TBG	2,9
Hypothyroïdie (2 sujets)	1,3
Sujet normal (12)	3,2 (de 2,1 à 4,3)
Hyperthyroïdie (7 sujets)	0,1

OPPENHEIMER J.H. (1963, 183 bis)

	Taux de thyroxine libre	
	% du PBI	Valeur absolue x 10 ¹¹ moles/l
Sujet normal	0,0410	3,02
Grossesse	0,027	3,11
Hypothyroïdie	0,034	0,93
Hyperthyroïdie	0,066	12,07

5°) MARKS trouve lui un taux de thyroxine libre chez la femme enceinte supérieur à celui de l'adulte

Adultes normaux (20 sujets)	3,7
Femmes enceintes à terme (30)	4,6

6°) L'index de thyroxine libre

A été déterminé par CLARK et HORNE (1965, 48).

Il s'agit du produit :

PBI (en %) x résine-test (en %)

Ces auteurs le trouvent équivalent chez les sujets contrôlés et chez les femmes enceintes.

On admet que l'index de thyroxine libre est proportionnel au taux de thyroxine libre (il est erroné si le PBI est contaminé par de l'iode exogène)

	PBI	Résine-test	"Index" T4 libre
81 sujets euthyroïdions	4,62	1,02	4,65
23 femmes enceintes	6,33	0,70	4,33
16 hypothyroïdions	1,14	0,72	0,84
30 hyperthyroïdions	11,30	1,95	22,55

En conclusion :

1 - Le taux, en valeur absolue, de la thyroxine libre chez la femme enceinte euthyroïdienne est ou plus bas que chez les sujets contrôlés, ou équivalent.

Il est peu probable qu'il soit plus élevé, en raison de l'accroissement important de la TBG.

2 - La fraction dialysable exprimée en pourcentage du PBI est trouvée fortement abaissée par rapport aux adultes normaux.

3 - Nous avons ainsi la raison définitive à l'absence de tout signe d'hyperthyroïdie au cours de la grossesse, malgré un iode hormonal élevé, puisque l'on sait que l'action périphérique de l'hormone est fonction du taux de thyroxine libre dans l'économie.

Il n'est plus nécessaire d'invoquer avec DOWLING (1950, 102) la rupture de la relation habituelle entre l'augmentation du taux de l'iodémie hormonale et la réponse métabolique de la cellule.

D - Cinétique des hormones thyroïdiennes au cours de la gestation
Quantité d'hormone dégradée par 24 heures

1°) Demi-vie plasmatique de la thyroxine au cours de la grossesse
et sous l'effet des oestrogènes :

ENGSTROM et ENGBRING (1959, 70) les premiers ont suggéré que l'élévation du taux d'hormone thyroïdienne circulante devait provenir, pour la plus grande partie, sinon en totalité du ralentissement du turn-over de la thyroxine, plutôt que d'une augmentation de sécrétion d'hormone par la glande, puisque les oestrogènes élèvent également le PBI chez les athyréotiques qui reçoivent une opothérapie substitutive à dose suffisante pour être en état d'euthyroïdie.

Postulat directement prouvé par le temps de disparition du plasma de la thyroxine, dont la demi-vie est allongée au cours de la grossesse, et par oestrogénothérapie.

ENGBRING et ENGSTROM prescrivent 10 mg 3 fois par jour de diéthylstilboestrol à 13 sujets euthyroïdiens, et par injection de thyroxine marquée montrent que la demi-vie plasmatique de la thyroxine augmente en moyenne de 6,9 à 10,6 jours.

Cet allongement de la demi-vie commence à se manifester dans les 24 heures qui suivent le début de l'administration des oestrogènes.

Chez un myxœdémateux mal traité, ils n'ont pu mettre en évidence aucune modification de ce genre, alors que chez un myxœdémateux bien équilibré, la demi-vie de la thyroxine s'est allongée de 5,6 à 8,6 jours.

2°) Etude des autres paramètres sous oestrogènes :

DOWLING, FREINKEL et INGBAR (1960, 55) utilisent la même méthode chez 10 patients euthyroïdiens ou myxœdémateux traités à dose suffisante, ou leur prescrivent par voie I.M. 11 mg de benzoate d'oestradiol 3 fois par semaine, et constatent :

1 - Outre l'allongement de la demi-vie ($t \frac{1}{2}$) plasmatique de la thyroxine d'une moyenne de 6,6 à 8,9 jours,

2 - L'espace de distribution de la thyroxine (T.D.S.) augmente de 8,8 à 9,3 litres; ce qui est pour l'auteur un accroissement statistiquement valable.

3 - Le taux de renouvellement k (turn-over-fractional-rate) est diminué dans des proportions correspondantes de 10,7 à 7,9 % par jour.

4 - La clearance journalière de la thyroxine est également diminuée de 0,94 à 0,73 par jour, malgré l'augmentation de l'espace thyroxinien.

5 - Le produit de la clearance de 24 heures de la thyroxine par le taux de PBI représente la quantité d'iode hormonal qui quitte chaque jour l'espace de distribution ; or, résultat des modifications contraires et réciproques que nous venons de voir, cette quantité demeure inchangée : 55 g I/24 heures en moyenne par rapport à ce qu'elle est chez les sujets contrôles.

6 - La quantité échangeable d'iode hormonal extra-thyroïdien (E.T.T.) augmente significativement de 506 à 609 microgrammes, résultant à la fois de l'élévation du PBI et de l'augmentation de l'espace de distribution.

A noter que certains patients reçoivent successivement diethylstilboestrol et benzoate d'oestradiol. Aucune différence ne peut être discernée que l'on administre de l'hormone naturelle ou synthétique.

DOWLING, FREINKEL et INGBAR tirent de leurs travaux la conclusion fondamentale suivante :

Si les oestrogènes entraînent des modifications importantes dans le métabolisme périphérique de la thyroxine, l'augmentation de la concentration et de la quantité en valeur absolue de l'hormone dans l'espace thyroxinien allant de pair avec une diminution du taux de renouvellement et de la clearance, le taux absolu de l'hormone métabolisée reste inchangé, d'où l'absence de tout signe d'hyperthyroïdie sous oestrogénothérapie.

Cette démonstration permet une explication rationnelle à ce fait qui avait choqué tous les auteurs dont nous avons cité les travaux et qui s'étaient posé les questions les plus diverses à ce propos.

3°) L'accroissement du taux de TBG est-il seul en cause ?

Cependant il reste important de distinguer entre les modifications cinétiques de la thyroxine celles induites par l'élévation de la TBG et celles qui peuvent être provoquées par un effet direct des oestrogènes sur la dégradation cellulaire de l'hormone.

1 - Les faits qui concernent cette possible action des oestrogènes sont contradictoires.

- GORDMAN (1947, 96) et GUIDRY (1952, 97) montrent que les oestrogènes dépriment la consommation d'oxygène des homogénats de cerveau et de foie de rats.

- SHERWOOD (1941, 96) montre que chez les animaux à qui l'on donne du diethylstilboestrol, après arrêt d'une administration prolongée de thyroxine, le M.B. revient plus vite à la normale.

- Mais pour d'autres (CRUCHAUD, 1955, 45 ; YAMAZAKI, 1959, 268, 269), les oestrogènes ont des effets variables sur la dégradation de la thyroxine des préparations cellulaires.

- In vivo pour FELDMAN (1957, 87) et BECKER (1959, 23), l'oestrogène n'affecte pas le temps de disparition de la thyroxine du plasma chez le rat et chez le lapin. S'il est possible que le ralentissement du turn-over de la thyroxine induit par les oestrogènes puisse résulter soit d'un effet direct de ces hormones sur la dégradation cellulaire de la thyroxine ou d'une action sur les oxydations cellulaires, il n'y a aucune évidence en faveur de ces hypothèses (sauf peut-être la rapidité avec laquelle se fait le ralentissement du taux de renouvellement k, qui peut suggérer un effet cellulaire direct, l'augmentation du taux de TBG ne se faisant pas aussi rapidement), alors que d'un autre côté il est manifeste que ce ralentissement du turn-over résulte de l'augmentation de la capacité de fixation de la TBG.

2 - Modifications dans la cinétique de la thyroxine induites par l'accroissement ou l'absence idiopathiques de TBG :

- Des observations de BEIERWALTES, ROBBINS (1959, 24) et de FLORSHEIM (1961, 90) confirment cette opinion ; il s'agit de patients (cas familiaux) qui présentent une élévation idiopathique du taux de BEI.

Cas de BEIERWALTES : Un père et 2 de ses enfants

Données du père : BEI	: 13 %	- 12,3 %
Test de Hamolsky	: 4,8 %	
Demi-vie de la thyroxine	: 12,2 jours	
k	: 5,7 %	
Thyroxine dégradée par 24 heures	: 63	

Alors que le taux de BEI atteint 2 fois la normale, c'est à dire des valeurs d'hyperthyroïdie, les valeurs du test de Hamolsky, de la demi-vie de la thyroxine et de k sont celles de l'hypothyroïdie. Si bien

que la quantité de thyroxine dégradée par 24 heures est dans les limites de celles de l'euthyroïdie.

- Inversement, INGBAR, dans un rapport non publié, a présenté le cas d'un homme dont le sérum était pratiquement dépourvu de TBG. Chez lui, l'administration d'oestrogènes entraîne œdèmes et gynécomastie, mais ne peut pas modifier la cinétique de la thyroxine, ne peut pas diminuer le taux de renouvellement k .

Ainsi, toutes les données concordent, et l'on peut affirmer que les effets des oestrogènes sur la cinétique de la thyroxine, en particulier le ralentissement du taux de renouvellement k de la thyroxine, ne sont que la conséquence des modifications concomitantes de la capacité de fixation de la TBG.

4°) Mais, au cours de la grossesse, seul un fait semblable est-il en cause, ou existe-t-il d'autres facteurs qui conduisent à l'utilisation et à la dégradation d'une plus grande quantité d'hormone ?

Pour répondre à cette question, DOWLING expérimentera dans un premier temps chez des femmes qui doivent subir un avortement thérapeutique, puis chez la femelle du macacus rhésus, enfin chez la femme enceinte, non malade par ailleurs.

a - Chez 3 femmes enceintes qui doivent subir un avortement thérapeutique (VM à la 29ème semaine pour carcinome du col, T.P. à la 25ème semaine pour vomissements incoercibles, et D.M. à la 28ème semaine pour chorée de Huntington), DOWLING (1961, 62) note effectivement dans 2 cas sur les 3 une dégradation quotidienne de la thyroxine, identique durant la grossesse et le post-abortum.

1 - Chez les patientes T.P. et V.M. :

- k est dans les limites de l'état de non gestation, donc plus accéléré qu'il ne devrait, cependant il s'accélère dans le post-partum.

- l'espace de distribution de la thyroxine est modérément réduit.

- la capacité de fixation de la TBPA est nettement réduite et la diminution du taux de TBPA a été appréciée par électrophorèse.

Ceci est un fait intéressant, car contraire à ce qui se passe dans une grossesse normale, où la capacité de transport de la TBPA n'est que peu modifiée ; mais nous savons qu'elle est diminuée dans certaines affections aiguës ; or le taux de renouvellement k de la thyroxine est accéléré dans ces cas. L'accélération du turn-over par 24 heures de la thyroxine peut donc être considérée ici comme conséquence de l'affection intercurrente.

Pa- tient	Diagnostic	Semaine de ges- tation	TDS (L)	k %/jour	C ml/jour	BEI % / 100 ml	D %I/j	TBG %T4%	TBPA %T4%	Rapport I 131 organi- que foetus/ mère
D.M.	Chorée de Hunting- ton	28ème s.	9,2	8,2	754	6,9	52	41	78	0,24
		1 sem. post- abort.	8,2	11,4	935	5,8	54	23	86	
V.M.	Carcinome du col	29ème s.	8,5	11,4	969	7,5	73	43	38	0,19
		3 sem. post- abort.	8,3	15,7	1303	5,7	74	22	47	
T.P.	Vomisse- ments de la gros- sesse	25ème s.	8,6	11,1	955	7,7	74	35	32	
		14 sem. post- abort.	7,8	12,6	903	4,4	43	20	71	

Cinétique de la thyroxine pendant la grossesse et le post-partum.

Selon DWLING (1961, 62).

Tableau 14

k = turn-over = taux de renouvellement

TDS = espace de distribution de la thyroxine

C = volume du turn-over ou clearance quotidienne de la thyroxine

D = dégradation de l'hormone par 24 heures exprimée en %I

Le rapport I 131 organique foetus/mère a été établi au moment de l'avor-
tement thérapeutique.

2 - Pour la patiente V.M., le taux de BEI et TDS diminuent de la grossesse au post-abortum, de sorte que la dégradation quotidienne de la thyroxine ne diffère pas entre la gestation et le post-partum.

3 - Pour la patiente T.P., le taux de BEI subit une diminution importante dans le post-abortum, alors qu'il ne se produit qu'une petite accélération de k , d'où dégradation quotidienne de la thyroxine plus réduite dans cette période.

4 - Pour la patiente D.M.,

- il y a une nette augmentation de la capacité de fixation de la TBG ;

- k est diminué et revient à une valeur normale une semaine après l'avortement ;

- il n'y a pas de différence appréciable dans la capacité de fixation de la TBPA pendant et après la grossesse, les valeurs obtenues sont également comparables à celles des femmes non gestantes ;

- le volume de distribution de la thyroxine diminue modérément après l'accouchement ;

- k revient à une valeur normale une semaine après l'avortement, et le taux de BEI a diminué de sorte que ces modifications réciproques dans les taux de renouvellement et de concentration plasmatiques de l'hormone résulte une dégradation périphérique (D) identique de l'hormone durant la grossesse et le post-partum.

L'auteur conclut que le taux de dégradation quotidienne de la thyroxine n'est pas affecté par la grossesse, mais il ne peut tirer de cette observation des conclusions formelles ; il peut exister en effet durant la grossesse d'autres périodes que celles étudiées pendant lesquelles il se produirait une augmentation de la dégradation périphérique de l'hormone, ou bien la période du post-abortum à laquelle il se réfère peut ne pas correspondre à la physiologie de l'état de non gestation.

b - C'est pourquoi DOWLING (1961, 62) se propose d'expérimenter sur la femelle de macacus rhésus en état de gestation. Il obtient également une diminution du turn-over (k), et l'importance de cette diminution est telle que, si l'on considère l'élévation du taux d'hormones circulantes, en définitive, la quantité nette de thyroxine dégradée par 24 heures ne diffère pas de celle de l'état de non gestation.

k est inversement proportionnel à la quantité de thyroxine fixée par la TBG.

c - Enfin, DOWLING (1967, 65) confirme ce résultat chez la femme enceinte, non atteinte par ailleurs d'aucune affection particulière.

L'observation de DOWLING porte sur 7 femmes non enceintes et 8 femmes enceintes (tableau 15).

SUJETS CONTROLE	SURFACE m ²	MOIS DE GROSSESSE	γ % P.B.I.	k	T.D.S. 1.	E.T.T. γ I	D γ I/24h	D/m ² γ I/24h
1	1,73		3,8	0,117	11,5	437	51,4	30
2	1,74		5,4	0,124	11,3	610	69	36
3	1,73		4,9	0,114	12,1	592	67,5	39
4	1,63		5,1	0,124	8,6	436	54	33,1
5	1,60		7,5	0,128	9,3	366	64	40
6	1,40		5,3	0,116	9,1	483	55,8	39,8
7	1,40		3,8	0,104	9,6	366	38,1	27,2
Moyenne	1,60		5,1	0,118	10,2	470	56	<u>35</u>
FEMMES GESTANTES								
1	4,98	2,5	9,3	0,085	9,9	923	78	39,3
2	1,34	2,5	5,4	0,132	6,9	383	50,5	37,7
3	1,64	2,5	5,8	0,106	11,0	628	67	40,8
4	1,62	3,5	6,0	0,120	7,6	457	54,8	33,8
5	1,86	5,5	6,9	0,083	11,3	780	54	34,9
6	2,10	7,0	9,2	0,074	10,5	866	71,8	34,2
7	1,58	8,0	9,2	0,079	7,1	625	49	31
8	1,53	8,0	7,1	0,090	8,6	540	48,6	31,8
Moyenne	1,71		7,4	0,096	9,1	663	60,6	<u>35,4</u>

D'après DOWLING (1967, 65).

Etude cinétique de la thyroxine au cours de la grossesse.
Tableau 15

- 1 - L'espace de distribution de la thyroxine (U.T.D.S. = ultimate distribution space) 9,1 litres n'est pas, selon l'auteur, statistiquement différent de celui de la femme non enceinte : 10,2 litres.
- 2 - Le taux de renouvellement k ou taux de dégradation (fractional rate of degradation) est légèrement plus bas. Cet abaissement est compensé par :
- 3 - Un accroissement de la masse de l'iode hormonal échangeable extra-thyroïdien (E.T.T. : quantité totale de thyroxine présente dans l'espace de distribution).
- 4 - La quantité d'hormone dégradée par 24 heures (D), exprimée en poids d'iode, est de :
56,0 % I chez les femmes non enceintes,
60,6 % I chez les femmes enceintes.
- 5 - Mais si D est rapporté à la surface du corps, D devient égal dans les 2 groupes : 35 % I.

A moins qu'il n'y ait une plus grande excrétion, les besoins hormonaux restent proportionnels à la taille du corps pendant la grossesse ; il n'y a pas d'accroissement des besoins en hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse.

5°) Intervient en effet également dans le turn-over de la thyroxine son excrétion (DOWLING, 1960, 55). Son excrétion urinaire est minime, et sa réduction ne pourrait suffire à rendre compte du ralentissement du taux de dégradation k au cours de la grossesse.

L'excrétion physiologique fécale de la thyroxine est relativement importante. Etudiée chez 7 sujets sous oestrogènes, elle a été trouvée abaissée de 5 % dans 5 cas.

Ceci est en accord avec les remarques de MYANT, selon lesquelles l'excrétion fécale de la thyroxine est augmentée lorsque les sites protidiques hormonaux sont plus saturés que normalement. Dans la grossesse, cette saturation est diminuée, et de même qu'avec les oestrogènes, l'excrétion fécale de la thyroxine serait diminuée au cours de la grossesse.

III - METABOLISME DE L'IODURE AU COURS DE LA GROSSESSE

A - La fixation thyroïdienne de l'iode 131 durant la grossesse

1^o) Chez la femme au cours de la grossesse :

1 - POCHIN (1952, 187), NOBLE (1953, 180) et FERRARIS (1955, 80) ont utilisé l'I 131 chez la femme enceinte et montré une fixation accrue du radioiode par la thyroïde au cours de la grossesse.

2 - FERRARIS chez 22 femmes montre que cette augmentation apparaît au cours du 1^{er} trimestre, se maintient durant toute la grossesse, et revient à la normale vers le 30^{ème} jour du post-partum.

FERRARIS et SCORTA (80) montrent que la courbe de captation est rapide et élevée ; toutefois, le pourcentage de captation au cours des premières heures ne dépasse pas celui de la 24^{ème} heure ; à cette captation élevée fait suite un plateau, et non pas un angle de fuite, ce qui témoigne d'une utilisation lente de l'iodure, et non pas accélérée comme dans l'hyperthyroïdie (A. CORTA et Co. 1968, 54 ter, page 93). C'est une courbe de fixation analogue à celle du goître simple, considérée comme l'indice d'une pauvreté absolue ou relative du pool des iodures.

Nous verrons ultérieurement en effet que le pool des iodures est abaissé chez la femme enceinte, et qu'à cette captation accrue de l'I 131 correspond une clearance thyroïdienne de l'iodure élevée.

Selon ABDEL-KHAIR (1965, 2 bis), cette élévation de la fixation reste modérée ; il étudie la fixation de l'I 132 à 2 h 30 :

- 13 femmes témoins	: 21,39 %
- 15 femmes enceintes euthy- roïdiennes	: 31,4 %
- 11 femmes hyperthyroïdiennes	: 78,28 %

3 - HALNAN (1958, 105) utilise l'I 132 (6 microcuries). Nous étudierons ultérieurement de l'emploi des isotopes radioactifs chez la femme enceinte.

Il établit le rapport cou/cuisse à la 2^{ème} heure.

Le rapport a pour valeur, en moyenne :

- Chez 71 femmes non gestantes	: 3,29 ± 0,16
- Chez 11 hypothyroïdiennes après thyroïdectomie totale pour cancer	: 1,52 ± 0,07
- Chez 29 hyperthyroïdiennes	: 42,9 ± 4,1
- Chez 16 femmes enceintes	
. à la 12 ^{ème} semaine	: 8,08
. à la 24 ^{ème} semaine	: 6,18
. à la 48 ^{ème} semaine	: 6,49
. à la 1 ^{ère} semaine du post-partum	: 6,68
. à la 6 ^{ème} semaine du post-partum	: 3,37

Il s'agit donc d'une augmentation de fixation importante, puisque en moyenne le rapport cou/cuisse double environ par rapport à sa valeur chez la femme non enceinte.

2°) Fixation thyroïdienne de l'I 131 chez l'adulte "normal" sous oestrogènes :

Les oestrogènes, qui, chez l'homme adulte et chez la femme non enceinte, ont une action identique à celle de la grossesse sur le métabolisme de l'iode hormonal, n'entraînent, par contre, aucune élévation de la captation thyroïdienne de l'iode (DOWLING 1959, 61 ; 1956, 57).

L'auteur mesure la fixation de 24 heures (tableau 16) chez 9 adultes, 5 femmes et 4 hommes, avant et après administration quotidienne de 30 mg de diethylstilbestrol pendant 4 à 9 semaines ; ce test ne révèle aucune différence significative entre les sujets traités et non traités.

Sujets n°	Sexe	Durée du traitement semaines	Fixation thyroïdienne à la 24è h		
			Avant traitement	Pendant traitement	Différence %
1	H	6	28,0 %	30,2 %	+ 7
2	H	4	15,7	17,1	+ 8,9
3	F	4	43,7	50,9	+ 16,5
4	F	4	35,0	40,3	+ 15,1
5	F	4	48,7	40,1	- 5,3
6	H	5	31,1	31,8	+ 0,7
7	H	7	24,2	21,6	- 10,7
8	F	6	42,1	37,2	- 11,6
9	F	6	54,5	59,0	- 0,5
Moyenne			36,4	37,1	
Différence moyenne				0,7	+ 2,2

D'après DOWLING (1959, 61).

Tableau 16

Fixation thyroïdienne sous oestradiol chez des hommes adultes et chez des femmes non enceintes.

3°) Quant à l'expérimentation animale, les résultats sont contradictoires :

1 - La fixation thyroïdienne de l'I 131 s'élève chez la lapine en gestation (HERTZ 1940, 109), alors que chez la femelle du macacus rhésus il n'en est rien (DOWLING 1961, 62).

2 - FELDMAN (1956, 79) et REINEKE (1953, 217) obtiennent une augmentation de la fixation de l'I 131 chez le rat, en cas d'oestrus prolongé ou par administration d'oestradiol.

3 - Par contre, PASCHKIS (1948, 186) n'a pu mettre en évidence aucune différence dans la captation de l'iode chez des rates normales, castrées ou sous oestrogènes.

4 - Chez la femelle du macacus rhésus, la gestation, de même que le diethylstilboestrol chez l'homme ou la femme non enceinte, entraîne des modifications identiques à celles de la grossesse humaine, en ce qui concerne l'iode hormonal, mais n'augmente pas la fixation thyroïdienne de l'I 131 ni le taux d'incorporation des hormones thyroïdiennes.

Ces faits nous montrent que dans le groupe même des mammifères, les modifications physiologiques dues à la grossesse varient considérablement d'une espèce à l'autre, ce que nous reverrons, et que la transposition à l'homme des phénomènes observés chez l'animal de laboratoire est extrêmement hasardeuse.

B - Compartiment plasmatique des iodures

1°) Il se produit une baisse du taux plasmatique des iodures au cours de la gestation (ABDUL-KHAIR, 2 bis, 2 ter)

- Valeur moyenne obtenue pour 14 femmes enceintes : 0,1 μ /100ml
- Valeur moyenne obtenue, soit chez les mêmes femmes après l'accouchement, soit chez des sujets contrôles (même régime alimentaire) : 0,2 μ /100ml

La différence devient significative dès le 16ème semaine (nous rappelons que d'une région à l'autre, et selon le régime alimentaire, l'iodurémie varie de 0,08 à 0,6 μ /100 ml ; WAYNE 1964, 259 bis).

Malgré une augmentation vraisemblable de l'espace iode, à l'instar de l'accroissement du volume plasmatique et de l'ensemble des liquides extracellulaires, le pool iode maternel est considérablement abaissé.

2°) La clearance rénale de l'iodure est augmentée

CASSANO et Co. (1961), ABDUL-KHAIR et Co. (2 bis, 2 ter) montrent que la clearance rénale de l'iode s'élève précocément dès la 5ème semaine, pour atteindre le double de la valeur normale, et se maintenir en plateau jusqu'au terme.

Les valeurs données par ABOUL-KHAIR sont :
57 ml/min. au lieu de 31 ml/min.

Selon DE VISSCHER (1968, 54 ter), la cause de ce phénomène n'est pas claire ; en effet, il n'y a pas de parallélisme entre l'accroissement de la clearance rénale de l'iode et celui de la filtration glomérulaire ; si la filtration glomérulaire s'élève durant la 1ère moitié de la grossesse, elle s'abaisse durant les derniers mois, alors que la clearance rénale de l'iode reste élevée jusqu'au post-partum.

Signalons que certains auteurs trouvent une clearance rénale de l'iode non modifiée par la gestation, quelque soit le trimestre en cause (BARTOLOMEI 1958, 19 bis ; COSTA 1968, 54 ter).

3°) La clearance thyroïdienne de l'iodure est élevée

Toujours selon ABOUL-KHAIR :

- Valeurs chez 15 femmes enceintes : 49 ml/min.
- Valeurs retrouvées dans le post-partum et chez 13 contrôles normaux : 15 ml/min.

Malgré la baisse du taux de l'iodure plasmatique, cet accroissement de la clearance thyroïdienne permet d'assurer à la glande un apport en halogène suffisant.

En effet, la quantité absolue d'iode, qui par unité de temps entre dans la thyroïde, est semblable ou à peine supérieure à celle des adultes normaux : 2,7 g par heure (ABOUL-KHAIR).

A la clearance thyroïdienne accrue de l'iodure correspond l'augmentation de la captation de l'I 131.

4°) Toutefois, DOWLING (1965, 60 bis)

- Mesure le taux de renouvellement de l'halogène du compartiment iodure et note des valeurs élevées.

- La valeur de ce taux est la résultante de la clearance rénale accrue et de l'hyperactivité de la pompe à iodure thyroïdienne.

Or, la somme de ces deux clearances ne rend pas entièrement compte de la vitesse de disparition de l'iodure marqué.

La différence s'explique naturellement par le passage placentaire de l'halogène nécessaire aux besoins du fœtus pour son hormonogénèse ; de plus, les tissus du fœtus fixent l'iode en des proportions sensiblement égales à celles de l'adulte, dès le 2ème mois de la vie intra-utérine (COSTA 1968, 54 ter).

Enfin, le placenta (COSTA, 54 ter) constitue une dernière source de déperdition sérique des iodures maternels, puisqu'il contient :

- en moyenne, 0,30 g d'iodure par gramme
- avec des valeurs allant de 0,027 à 1,05 g par gramme.

Pour cet auteur, les besoins en iode du fœtus et du placenta expliquent seuls la baisse de l'iodurémie maternelle, et sont la cause directe de la chute de l'iodurie qu'il retrouve dans ses expérimentations, contrairement aux autres auteurs dont nous avons exposé les conceptions plus haut.

5°) Les oestrogènes chez l'adulte normal ne peuvent produire ces modifications du métabolisme de l'iode, de même qu'ils ne peuvent élever la fixation thyroïdienne de l'I 131; ils n'exercent aucune action de stimulation directe sur la thyroïde.

6°) On peut admettre, lorsqu'il se constitue un vrai goître au cours de la grossesse, que la baisse importante de l'iodurémie en est une des causes, en particulier dans les régions de carence iodée.

IV - AUTRES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES SUSCEPTIBLES D'ETRE EN CAUSE DANS LES MODIFICATIONS DU METABOLISME THYROIDIEN AU COURS DE LA GROSSESSE

A - Axe hypophyso-thyroïdion

L'hypophyse intervient-elle dans des modifications aussi importantes du métabolisme de l'iode, minéral et hormonal ?

Existe-t-il une hyperthyréostimulie au cours de la gestation, puisque :

- le taux de l'iode hormonal est élevé ;
- la thyroïde des femmes en état de gestation présente des signes indiscutables d'hyperactivité ;
- la captation de l'I 131 et la clearance thyroïdienne de l'iodure sont augmentées.

1°) L'expérimentation animale donne des résultats contradictoires

1 - GREER (1952, 102), REINECKE et SOLIMAN (1953, 217), FELDMAN (1956, 79) ont trouvé une hyperplasie de la thyroïde et une augmentation de fixation de l'I 131 chez le rat en cas d'oestrus prolongé ou après administration d'oestradiol.

Dans leur expérimentation, l'hypophysectomie supprime cette action de l'oestradiol.

2 - D'autres auteurs, notamment PASCHKIS (1948, 186), n'ont pu mettre en évidence aucune différence dans la fixation thyroïdienne entre des rates normales, des rates castrées, ou des rates sous oestrogènes.

1°) L'axe hypophyso-thyroïdien paraît de sensibilité normale au cours de la grossesse humaine

1°) Action de la TSH sur la fixation thyroïdienne

HALNAN (1958, 105) donne 5 unités de TSH par voie I.M. 22 heures avant la mesure de la fixation thyroïdienne du 3ème jour de l'I 131. Il détermine le rapport cou/cuisse chez 3 sujets adultes "normaux" et chez 3 femmes enceintes.

Une réponse similaire est obtenue dans les deux groupes. Le rapport double approximativement 22 h après l'injection, pour revenir à la normale le 3ème jour (5ème jour du tableau).

La thyroïde apparaît ainsi ni plus ni moins sensible à la stimulation thyroïdienne que dans l'état de non gravidité.

	1° jour	2° jour	TSH	3° jour	4° jour	5° jour
Moyenne pour 3 sujets nx	3,63	3,12		8,18	4,90	3,28
Femmes enceintes						
1	5,65	5,47		11,0	7,76	5,39
2	6,12	6,78		11,4	5,64	6,49
3	2,41	4,31		8,02	8,39	5,67
Moyenne	4,69	5,52		10,1	7,26	5,85

D'après HALNAN (1958, 105)

"Effets de la TSH sur la fixation thyroïdienne au cours de la grossesse". Rapport cou/cuisse.

2°) Action de la triiodothyronine sur la fonction thyroïdienne au cours de la grossesse

a) L'auteur donne 40 µg de L.T3 deux fois par jour pendant une semaine et établit la comparaison entre deux femmes enceintes et quatre femmes non enceintes, des rapports cou/cuisse mesurés quotidiennement. La 1ère dose de L. T3 a été donnée la veille du 1er test.

	1 ^{er} jour	2 ^{er} jour	3 ^{er} jour	4 ^{er} jour	5 ^{er} jour	6 ^{er} jour	7 ^{er} jour
Moyenne pour les 4 sujets nx	2,79	2,59		2,16	2,24	1,85	1,68
1 ^{re} femme enceinte	6,51		2,57	2,09	1,70	1,65	1,31
2 ^{de} femme enceinte	5,52		4,44	2,14	2,20	2,05	2,47
Moyenne pour les f. enceintes	6,01		3,51	2,12	1,95	1,85	1,89

D'après HALNAN (1958, 105).

"Effets de la LT 3 sur la fixation thyroïdienne au cours de la grossesse.

Le rapport cou/cuisse est déprimé de manière similaire dans les deux groupes.

En fait il est diminué de 30 % chez les femmes non gestantes, de 50 à 75 % chez les femmes gestantes, mais l'autour paraît ne pas considérer cette différence comme valable.

b) WERNER (1958, 256) trouve lui aussi un abaissement significatif sous T3 du taux de PBI. Du 3^{ème} au 6^{ème} mois, la réponse est la même, tant pour une administration de 75 % ou 100 % (par 24 h pendant 7 jours) au contraire du 3^{ème} trimestre où la réponse est supérieure avec 100 % de T3.

Cet abaissement du taux de PBI met ainsi en évidence le freinage possible, au cours de la grossesse, de la sécrétion thyroïdienne, contrairement à ce que l'on observe dans l'hyperthyroïdie ; il n'y a aucune évidence d'une modification des relations hypophyso-thyroïdiennes par la gestation.

c) RAITI et Co. font une expérimentation similaire (1967, 205 bis) (relatée au passage transplacentaire de la T3).

D'autre part, SMITH (1955, 230) a noté une chute du poids de la thyroïde après hypophysectomie chez la femelle de singe en gestation, et GREER (1949, 98) a fait la même observation chez le rat.

Ces données suggèrent donc des relations normales hypophyso-thyroïdiennes durant la grossesse.

Mais à quel niveau s'établissent les sécrétions hypophysaires et thyroïdiennes ? Rien ne permet d'affirmer que ce niveau soit plus élevé chez les femmes non gestantes, selon WERNER.

Le fait que de plus grandes doses de T3 soient nécessaires pour abaisser le PBI au cours du 3ème trimestre suggère (WERNER, 256) en effet une sécrétion plus importante de TSH ; en cette faveur pourrait jouer également l'accroissement du MB et de la fixation de l'iode ¹³¹I (FREEDBERG - HAMOLSKY, 1957, 77).

Mais ce fait pourrait également s'expliquer par une diffusion de la triiodotyronine dans le liquide amniotique, d'autre part l'élévation du MB peut ne rendre compte que de mécanismes extrathyroïdiens (WERNER).

Enfin, la T3 pourrait n'agir qu'à raison d'une certaine quantité par kg de poids corporel, ce qui expliquerait qu'il en faille plus en fin de grossesse pour freiner l'hypophyse (WERNER).

2°) L'hypophyse antérieure n'est d'ailleurs pas nécessaire à l'action des oestrogènes sur la TBG, puisqu'on obtient le même résultat :

- Chez les hypothyroïdiens par insuffisance pituitaire, à la condition qu'ils reçoivent une dose adéquate d'hormones ;

- Chez les hommes hypogonadiques avec FSH basse.

3°) Ainsi ces modifications du métabolisme de l'iode hormonal, sous l'influence des oestrogènes, resteraient purement périphériques, sans intervention même de la thyroïde ni de l'hypophyse, même dans les cas où ces deux glandes sont fonctionnelles ?

Nous proposons la démonstration de DOWLING, INGBAR et FREINKEL (1960, 55).

Lorsqu'on donne des oestrogènes dans le but d'étudier le métabolisme thyroïdien, on peut distinguer 3 périodes :

1 - Une période de contrôle où PBI et TBG sont constants ;

2 - Une période de 2 à 4 semaines qui débute peu après l'administration des oestrogènes, et pendant laquelle PBI et TBG augmentent ;

3 - Une troisième période où PBI et TBG sont augmentés par rapport au taux de contrôle, mais demeurent constants.

a) Chez les myxœdémateux traités, la dose de thyroxine introduite quotidiennement dans l'économie est restée identique.

Avant le traitement, le taux constant de PBI indique que les entrées et les pertes d'hormone sont égales.

Cela est également vrai pour la 3ème période où les pertes doivent être à nouveau à leur taux de contrôle.

Ceci a été confirmé par des études cinétiques grâce à la thyroxine marquée, qui montrent que la quantité d'hormone qui disparaît par pertes fécales et par voie dégradative est revenue à un taux normal.

La 2ème période doit être considérée comme une phase de réajustement du métabolisme périphérique aux perturbations introduites par les oestrogènes.

Pendant ce temps, les dépenses et les pertes hormonales ont dû diminuer puisque à la fois la concentration et la quantité totale de thyroxine contenue dans l'espace thyroïdien extrathyroïdien ont augmenté.

On peut présumer que cela reflète une épargne de l'hormone par réduction des pertes fécales et réduction de la quantité d'hormone dégradée.

Il doit en résulter un déficit des tissus périphériques en hormone, déficit dont l'importance ne peut être mesurée ; mais, pour un mois de traitement, la balance est positive ; il y a gain en iode hormonal de 193 μ par patient.

b) Si pour les patients myxœdémateux ou hypopituitaires la séquence postulée des faits est relativement simple, chez ceux qui ont une thyroïde et une hypophyse intactes, les faits sont certainement plus complexes.

En effet, la réduction du flux hormonal aux tissus devrait entraîner une sécrétion de la thyrotropine par l'intermédiaire des mécanismes homéostatiques hypophysaires ; la stimulation de la synthèse et de l'excrétion hormonales qui devrait en résulter, devrait atténuer ce déficit et hâter le retour au "steady state".

Mais on peut se demander si un tel hyperfonctionnement thyroïdien se produit ; si l'on a pu mettre en évidence une augmentation de la sécrétion thyroïdienne sous oestrogénothérapie chez des patients euthyroïdiens, dont la sécrétion de TSH était annulée par l'administration de T3, d'un autre côté les oestrogènes seuls sont incapables de produire une augmentation de la captation thyroïdienne de l'iode.

Il est probable que le déficit hormonal périphérique induit par l'administration d'oestrogènes, soit trop faible pour activer la sécrétion de TSH.

5- Les recherches concernant une hyperthyroïdostimulie au cours de la grossesse sont contradictoires.

1°) Selon COSTA (1964, 42 bis), la concentration en TSH sérique serait chez la mère de 5 à 10 fois supérieure aux valeurs normales. Mais selon DE VISSCHER (1968, 54 ter), la technique de dosage de la TSH employée par cet auteur (méthode de BOTTARI, 1956, 25 bis) prête à la critique.

2°) YAMAZAKI (1961, 267 bis), qui utilise la méthode de MAC KENSIE (1958, 148 bis) et UTIGER (1968, 247 bis), méthode immunologique, aurait montré au moment de l'accouchement un taux normal de TSH.

B - EXISTE-T-IL UNE SUBSTANCE T.S.H. LIKE SECRETEE PAR LE PLACENTA AU COURS DE LA GROSSESSE

1°) WERNER (246) pense qu'un tel facteur n'existe pas.

2°) Il n'a pu être mis en évidence chez l'animal de laboratoire, mais aurait été détecté dans le placenta humain par AKASU (1954, 18).

3°) Un facteur thyroostimulant a été détecté dans les tissus chorioniques (HCT = human chorionic thyrotropin) par HENNEN (1965, 104 bis).

Ce facteur, étudié par radio-immunologie, est différent de la TSH humaine, mais proche de la TSH porcine.

4°) HENNEN, FREYCHET et ROSSELIN (1968, 104 ter) ont mis en évidence, par méthode biologique (Mc KENSIE, 1958, 148 bis), une activité thyroostimulante élevée dans le sérum de femmes enceintes.

Selon ces auteurs :

Activité chez l'homme	1,0 mI.U.	à	2,9 mI.U.
chez la femme non enceinte	0,9	à	2,5 mI.U.
chez la femme enceinte	2,4	à	148 mI.U.

Cette activité thyroostimulante est plus élevée durant les premiers mois de la gestation, atteint un minimum à terme, mais reste néanmoins supérieure à sa valeur chez l'adulte normal.

Cette activité peut atteindre des valeurs plus élevées que dans les myxoedèmes primaires.

Or, les méthodes radio-immunologiques ont permis aux auteurs d'identifier ce principe sérique thyroostimulant à HCT.

C - AUTRES FACTEURS EVENTUELS

1°) Les gonadotrophines sériques :

Elles n'ont aucun rôle ; c'est ce qu'a montré DOWLING (1960, 60) chez deux femmes atteintes de métastase d'un choriocarcinome. Les gonadotrophines chorioniques n'élèvent pas le taux de PBI, n'abaissent pas le test de Hamolsky.

2°) Une modification du métabolisme des gluco-corticoïdes,

qui sont élevés au cours de la grossesse, et dont le taux s'accroît jusqu'au terme (GEMZEL, 1953, 101). Il a été émis l'hypothèse que ces stéroïdes pourraient déprimer le taux de dégradation périphérique de l'hormone, d'où il résulterait une élévation du PBI, hypothèse en accord avec certaines expérimentations animales (BONDY, 1952, 53), cependant que d'autres (ENGSTROM, 1955, 66 - HILL, 1950, 116 - O'NEAL, 1953, 184) ont montré que la cortisone n'affecte pas la dégradation périphérique de l'hormone.

D'autre part, les corticoïdes ont un effet plutôt inhibiteur sur l'activité thyroïdienne (INGBAR, FREINKEL, 1956, 123).

3°) Existe-t-il une certaine autonomie thyroïdienne ?

DOWLING (1961, 62) montre que, sous oestrogénothérapie, et après suppression des relations pituito-thyroïdiennes par administration de T3, à l'élévation du PBI et de la TBG est associée une petite, mais significative élévation de la fuite thyroïdienne de l'I131.

L'auteur suppose que, si la protéolyse de la thyroglobuline n'est pas limitée, l'accroissement de la fixation de la thyroxine sur la TGB perfusant la glande favoriserait les échanges de thyroxine à travers les cellules des follicules et de l'épithélium vasculaire.

Ces faits, hypothétiques, en réduisant le stock d'hormones dans la glande, serait suivi d'une augmentation de l'avidité du corps thyroïde pour l'iode. DOWLING suggère ainsi une certaine autonomie thyroïdienne ; l'activité thyroïdienne pourrait être influencée par le gradient de concentration entre la thyroxine contenue dans la thyroïde et la thyroxine plasmatique, sans qu'intervienne la TSH.

Un tel phénomène pourrait contribuer très tôt, au cours de la grossesse, à atteindre ce nouveau taux d'hormones circulantes.

Cependant, en l'absence d'une augmentation des besoins périphériques, une fois le nouvel équilibre atteint, il ne serait plus nécessaire que l'hyperactivité thyroïdienne persiste plus longtemps (DOWLING, 1961, 62).

Or, les signes histologiques de fonctionnement accru paraissent exister tout au long de la grossesse.

Par ailleurs, on admet une régulation autonome de la pompe à iodure de la glande (HALMI, 106 bis, 106 ter - VANDERLAAN et KAPLAN, 1954, 252 bis), du moins chez le rat hypophysectomisé.

Cette régulation joue particulièrement lorsque l'apport en iode devient très faible ; chez l'animal, non hypophysectomisé, mais soumis à une carence iodée, la clearance thyroïdienne s'accroît avant la teneur en TSH (STUDER, GREER, 1965, 230 bis).

BARATRAT et INGBAR ont, chez l'homme, montré la réaction rapide, quasi instantanée, de la pompe à iodure, à une chute du taux plasmatique des iodures (par perfusion de mannitol) (DE VISSCHER, 54 ter).

4°) Enfin, le taux bas de thyroxine libre plasmatique pourrait conduire à l'augmentation de la captation iodée de la thyroïde au cours de la grossesse. Mais il faut alors faire intervenir la TSH, et, pour certains auteurs, le taux de thyroxine libre est identique chez la femme enceinte et chez la femme non gestante.

V - GROSSESSES MOLAIRES

Si la grossesse normale ne s'accompagne d'aucun signe d'hyperthyroïdie, il semble que l'hyperœstrogénie, lorsqu'elle atteint les valeurs pathologiques de la grossesse molaire, puisse induire une élévation telle de l'iode hormonal, qu'il en résulte l'apparition de quelques symptômes de thyrotoxicose.

Nous proposons l'étude des 3 cas présentés par DOWLING (1960, 60) Il constate :

1 - Une augmentation de la consommation d'oxygène au delà des limites d'une grossesse normale de même âge.

2 - Une augmentation très importante du taux de PBI, qui atteint respectivement chez ces 3 femmes : 13,5 - 9 - 20 γ %.

3 - En outre, chez cette femme dont le PBI = 20 γ % :

. fixation thyroïdienne I 131	= 82 % à la 24ème h
. TBC	= 150 γ
. incorporation thyroïdienne I 127	= 2,417 le 1er jour
	= 3,147 le 2ème jour

Ce sont des valeurs d'hyperthyroïdie, qui reviendront à la normale à la 6ème semaine après l'interruption de la grossesse.

4 - Une accélération du taux de renouvellement (k) de l'iode organique.

5 - Une diminution de la capacité de fixation de la TBPA. Nous avons déjà vu que cette diminution se retrouve dans certains états aigus et s'accompagne alors d'une accélération d'un taux de renouvellement (k) de la thyroxine.

Or, sur le plan clinique, DOWLING note que ces femmes étaient agitées, cachectiques, qu'elles présentaient un éréthisme cardio-vasculaire, une élévation de la chaleur cutanée.

Doit-on admettre qu'en face d'un taux anormalement élevé d'œstrogène, il y a une réelle augmentation de la synthèse hormonale et faillite dans ce cas des processus physiologiques de la grossesse normale, qui préservent l'organisme maternel d'une thyrotoxicose ?

Chez ces malades toutefois, il n'y avait ni goître, ni syndrome oculaire basedowien, et la seule interruption de la grossesse pathologique a entraîné la disparition de tous les signes.

CONCLUSION

En définitive,

A - Il semble

1°) Que les modifications concernant l'iode hormonal ne soient effectivement que la conséquence de l'augmentation de la capacité de transport des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes, premier fait en date, sous l'influence de l'élévation du taux des oestrogènes.

Les premiers auteurs ne savaient s'ils devaient attribuer l'élévation du taux de PBI :

- à une augmentation de la sécrétion hormonale,
- ou à un ralentissement de la dégradation périphérique de l'hormone.

Nous avons amplement montré que le taux de turn-over de la thyroxine est diminué, de sorte que la quantité d'hormone dégradée chaque jour, rapportée à la surface corporelle, n'est pas modifiée par la gestation.

L'élévation du taux de l'iode hormonal au cours de la gestation peut ainsi ne se produire qu'aux dépens d'une épargne périphérique en hormones thyroïdiennes, comme cela est prouvé par l'effet des oestrogènes chez les myxœdémateux bien compensés.

2°) Que l'augmentation de la captation thyroïdienne de l'iode ¹³¹I et de la clearance thyroïdienne des iodures ne soit qu'une réaction adaptative à la déperdition des iodures, par voie rénale et par voie placentaire.

B - Le parenchyme thyroïdien, que l'histologie montre hyperfonctionnel

1°) Ne joue-t-il un rôle que dans l'accroissement de la captation des iodures, secondaire à la chute de l'iodurémie. Cette hyperactivité fonctionnelle thyroïdienne peut alors être considérée comme une véritable "thyroïse compensatrice" (GILBERT-DREYFUS).

2°) Ou contribue-t-il également à l'élévation du PBI ? Ce point n'est pas éclairci, mais cela est possible, les phénomènes étant infiniment plus complexes au cours de la grossesse que chez un sujet privé de thyroïde et soumis à opothérapie et oestrogénothérapie.

C - L'existence d'une hyperthyréostimulinie d'origine hypophysaire ou placentaire reste discutée, puisque, pour certains, l'autonomie thyroïdienne pourrait suffire à permettre l'accroissement de la captation des iodures.

Cependant, l'existence d'une substance TSH-like, sécrétée par le placenta, paraît ne plus pouvoir être niée.

D - Nous manquons de données en ce qui concerne le métabolisme de la triiodotyronine au cours de la grossesse.

E - Finalement

- Malgré l'élévation du taux de l'iode hormonal et l'hyper-activité fonctionnelle thyroïdienne,
- Il n'y a pas de besoins accrus en hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse.

LE TRANSFERT PLACENTAIRE

des hormones thyroïdiennes

de la T.S.H.

de l'iode à l'état d'iodure

des A.T.S.

du L.A.T.S.

constitue un des chapitres les plus importants de la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse.

Nous serons amenés à envisager le développement de la fonction thyroïdienne foetale.

I - TRANSFERT PLACENTAIRE DES HORMONES THYROIDIENNES

A - L'expérience clinique : Immaturation des tissus osseux et cérébral chez le foetus athyréotique

Nous envisageons d'abord ce que nous apprend l'expérience des cliniciens et des histologistes.

Pendant très longtemps, en dépit de quelques avis contraires, les cliniciens ont cru que les hormones thyroïdiennes franchissaient librement le placenta ; cette opinion était basée sur cet unique fait, à savoir que les nouveau-né hypothyroïdiens ne présentant que très rarement des signes extérieurs évidents de myxœdème à la naissance, il était généralement admis qu'ils reçoivent de leur mère une quantité suffisante d'hormone pour leur assurer une croissance normale in utero ; le retard psycho-moteur était habituellement mis sur le compte, soit d'un retard dans l'application de la thérapeutique après la naissance, soit d'une encéphalopathie congénitale d'une autre nature, et sans aucun rapport avec l'hypothyroïdie foetale ; en effet le développement intellectuel final est toujours source de cruels désappointements, si rapide qu'ait été la mise en route de l'opothérapie substitutive après la naissance. (1)

Des études extensives (COOKE ; MAN 1956, 50) montrent qu'aucun des enfants atteints d'hypothyroïdie congénitale n'ont pu obtenir le QI auquel ils auraient pu prétendre étant donné celui des autres membres de la famille. La plupart de ces enfants ont un QI inférieur à 80.

Or, en fait, les enfants athyréotiques naissent en état d'hypothyroïdie (il ne sort pas de notre sujet de nous appesantir sur la gravité de l'hypothyroïdie congénitale, car il nous faut convaincre le lecteur que tout ce qui interfère avec la synthèse des hormones thyroïdiennes chez le foetus est un risque pour lui d'hypothyroïdie).

DORFF dès 1934 (59) avait montré qu'il existe à la naissance un stigmate de l'hypothyroïdie congénitale prouvant déjà la souffrance du foetus in utero et l'insuffisance de la compensation maternelle.

Il s'agit de l'absence ou de la dysgénésie des points d'ossification présents obligatoirement, invariablement chez le foetus euthyroïdien à terme ; ce sont les points d'ossification du cuboïde et des épiphyses fémorale et tibiale du genou.

DORFF concluait de tels faits, que le foetus est dépendant de sa propre sécrétion, puisqu'il ne reçoit pas de sa mère une quantité suffisante d'hormone pour assurer une maturation satisfaisante du système osseux.

Il existe un autre stigmata qui prouve le déficit thyroïdien congénital, mais qui n'apparaît que plus tardivement, c'est l'hypoplasie de l'émail de la lère dentition.

Le tissu osseux in utero, comme au cours de l'enfance, apparaît ainsi extrêmement sensible au déficit en thyroxine.

Des expérimentateurs (FRENCH 1964, 74), en donnant à des singes nouveau-nés thyroïdectomisés des quantités décroissantes d'hormone substitutive, ont pu déterminer une dose minimale à partir de laquelle le seul symptôme de l'hypothyroïdie est un retard du développement osseux, alors que les autres signes plus apparents de l'hypothyroïdie ont disparu ou n'existent plus qu'à l'état de la plus extrême discrétion.

Quant au tissu nerveux, et plus particulièrement le cerveau, dont l'exceptionnel accroissement de volume dans le dernier trimestre de la gestation l'amène à avoir un poids tel, que le rapport de son poids total au poids total du corps est plus haut au 8ème mois qu'à n'importe quel autre moment de la vie et qu'à la naissance, il aura le tiers de son poids adulte, on peut suggérer que ses besoins en thyroxine sont aussi grands, sinon plus, que ceux du squelette (FRENCH).

PICKERING (1953, 200), reprenant l'expérimentation précédente, montre :

1°) que les doses de thyroxine nécessaires pour assurer la maturation du squelette sont les mêmes que celles qui assurent un développement normal du SNC ;

2°) que ces doses sont significativement plus élevées que celles nécessaires pour corriger les troubles superficiels de l'hypothyroïdie. C'est ce qu'avait pressenti WILKINS dès 1938 (262).

Parceque l'iode et les ATS donnés à la mère sont susceptibles de rendre le fœtus hypothyroïdien, nous insisterons sur la non maturation in utero du tissu cérébral du fœtus lorsqu'il est privé de sa propre sécrétion de thyroxine.

Les autopsies de nouveau-nés ou d'enfants athyréotiques ont permis des études anatomo-pathologiques, qui ont montré au niveau du cerveau :

- un défaut de myélinisation
- une insuffisance du développement cellulaire
- une dilatation des capillaires qui sont réduits en nombre (BENDA 1949, 31).

Or, des modifications semblables ont été décrites chez des singes et des rats rendus hypothyroïdiens à la naissance ou in utero (EAYRS 1951, 67 ; BARNETT 1950, 32).

Par contre, aucune altération histologique ne survient chez le fœtus de rat si l'hypothyroïdie est créée après le 20ème jour de la vie intra-utérine, date à laquelle le cortex a atteint sa presque totalité de neurones (HORN 1955, 117).

Selon FRENCH (74), il n'est pas clairement établi si la thyroxine exerce un effet unique, original sur la différenciation du tissu nerveux, ou si l'inusuelle sensibilité du cerveau fœtal au déficit en thyroxine peut simplement s'expliquer par une des actions déjà connues de cette dernière sur les tissus en général.

Il a été suggéré que l'insuffisance en hormones thyroïdiennes pourrait entraîner des modifications dans la polymérisation des glycoprotéines, altérant leur degré de viscosité et les rendant inaptos à être utilisées dans les processus du développement du tissu nerveux (EAYRS 1951, 67).

Des informations ont été obtenues grâce à des études in vitro de l'action de la thyroxine sur les tissus hépatiques et rénaux chez le rat.

Un grand nombre de synthèses intra-cellulaires sont stimulées par la thyroxine, en particulier l'activité mitochondriale ; l'incubation de tissu rénal ou hépatique avec de la thyroxine en concentration physiologique entraîne un gonflement des mitochondries ; ceci est un processus actif qui nécessite l'intégrité des systèmes de phosphorylation oxydative (LEHNINGER 1960, 144). Cette incubation augmente probablement de beaucoup l'activité enzymatique des déshydrogénases mitochondriales responsables de l'oxydation des succinate, glutamate et alpha-glycérophosphates. Dans le cas de l'alpha-glycérophosphate-déshydrogénase, l'hormone thyroïdienne paraît induire la synthèse d'une nouvelle déshydrogénase protéine, plutôt qu'activer une forme inactive de cet enzyme (LARDY 1960, 145).

Enfin, la thyroxine stimule la synthèse des protéines en augmentant le transfert des amino-acides d'un ARN soluble aux protéines microsomiales (SOKOLOFF 1963, 239).

Or, cet effet de la thyroxine nécessite la présence de mitochondries, et en particulier ne se produit pas lorsqu'un système générateur d'adénosine triphosphate est substitué aux mitochondries.

Toutefois, le cerveau adulte diffère du foie et du rein :

- 1 - Aucun de ces effets de la thyroxine in vitro n'a pu être mis en évidence sur le tissu nerveux adulte (LEHNINGER ; LARDY ; TOPLEY 1950, 246 ; BAKER 1955, 34).
- 2 - En contraste avec les autres tissus, la consommation d'oxygène du tissu cérébral adulte reste insensible à la présence de thyroxine.
- 3 - Ce tissu, contrairement au foie et au rein, est entièrement dépendant du carbohydrate et utilise le glucose pour ses dépenses énergétiques ; d'autre part, le taux de renouvellement des protéines et des lipides y est très lent, et même s'il était augmenté par la thyroxine, le résultat

sur la consommation d'oxygène serait masqué par le haut degré d'utilisation du carbohydrate.

Mais le tissu cérébral embryonnaire, contrairement au tissu adulte, se conduit davantage comme le foie et le rein, les protéides et les lipides sont plus rapidement synthétisés, et le quotient respiratoire est inférieur à l'unité (RICHTER 1954, 219).

On peut donc penser qu'il devrait avoir des réponses identiques à celles du foie et du rein à l'hormone thyroïdienne ; en effet, certaines études sur le cerveau de fœtus de rats paraissent montrer que tel est bien le cas.

En contraste avec le tissu cérébral adulte, le tissu cérébral fœtal répond à la thyroxine par une augmentation de la consommation d'oxygène (REISS 1956, 220), et la thyroxine lui est nécessaire pour une activité enzymatique normale, du moins pour la succinic-déshydrogénase (HAMBURG 1957, 118).

Ainsi le retard mental de l'hypothyroïdie congénitale peut résulter d'une mauvaise structuration des protéines et des lipides par l'intermédiaire d'une insuffisance de synthèse des enzymes protéiques durant la phase critique de maturation du tissu cérébral.

Cette phase de maturation achevée, il est improbable que des quantités accrues de thyroxine puissent réparer des lésions antérieurement créées (FRENCH, 74).

L'importance, cependant, d'utiliser un traitement substitutif aussi précoce que possible après la naissance reste aussi impérative : dans la période post-natale, la croissance du cerveau est encore sous la dépendance de la thyroxine.

Sur les simples constatations cliniques connues depuis plus de 30 ans, et confirmées par l'expérimentation animale, nous pouvons, avec les auteurs cités, affirmer, certes, que la thyroxine maternelle traverse le placenta, puisqu'elle assure un aspect le plus souvent normal du fœtus athyréotique, mais que le taux de transfert est largement insuffisant, puisque impuissant à permettre un développement normal du SNC, alors que la mère est euthyroïdienne.

Quelques auteurs ont tenté le traitement prénatal de l'hypothyroïdie congénitale ; ils ont obtenu un parfait développement euthyroïdien du fœtus, qui se révéleront hypothyroïdiens par la suite.

Pour cela ils ont donné à la mère des doses très élevées d'hormone thyroïdienne ; doses qui dépassent très largement celles que l'on prescrit habituellement dans l'hypothyroïdie de l'adulte.

CARR et BEIEWALTES (1959, 39) traitent 2 femmes :

- La première, hypothyroïdienne, bien qu'ayant pris quotidiennement 7 à 10 cg d'extraits thyroïdiens pendant deux grossesses antérieures, avait néanmoins donné naissance à 2 enfants hypothyroïdiens. A cette femme les auteurs prescrivent lors d'une grossesse ultérieure :

20 à 60 cg jusqu'à la 10ème semaine

60 à 180 cg jusqu'à la 24ème semaine

180 cg jusqu'au terme.

Les doses élèvent le BEI maternel de 5 % initialement à 16 % à la 30ème semaine, à 8 % à terme.

- Le même traitement (ne dépasse pas 130 cg) est appliqué à la seconde femme qui elle, euthyroïdienne, avait également déjà donné naissance à deux enfants hypothyroïdiens ; le BEI de cette 2ème malade s'élève à 12 % à la 24ème semaine, et reste en plateau à 10 % jusqu'au terme.

Les enfants de ces deux femmes ainsi traités par des doses massives d'extraits thyroïdiens durant leur 3ème grossesse ont à la naissance un aspect clinique normal ; les épiphyses du genou et le point d'ossification du cuboïde sont présents et non dysgénésiques ; le BEI du 1er enfant est de 4,5 %, celui du 2ème de 5,3 %. Un test à l'I 131 (3 microcuries) pratiqué le 3ème jour donne une fixation de 24 heures, de 6,4 % pour le 1er enfant, de 2 % pour le 2ème. Aucun traitement substitutif n'est donné aux nouveau-nés et le 10ème jour les tests sont répétés.

1 - Le BEI du 1er enfant est tombé à des valeurs hypothyroïdiennes pour un enfant de cet âge : 3 %.

Un test à l'I 131 (3 microcuries) après TSH ne montre qu'une fixation de 24 heures de 2 %.

Cet enfant présentait donc une insuffisance thyroïdienne congénitale dont il n'avait pas souffert grâce aux doses importantes d'extraits thyroïdiens absorbés par la mère.

2 - Au 10ème jour, le BEI du 2ème enfant est de 8,2 %, et sa fixation thyroïdienne après TSH de 27 % à la 24ème heure ; cet enfant n'avait pas d'insuffisance thyroïdienne congénitale ; sa thyroïde, normalement développée, était simplement temporairement déprimée dans ses fonctions par l'hormonothérapie substitutive. L'auteur n'a augmenté les doses qu'à la 10ème semaine afin, éventuellement, de ne pas entraver le développement de la thyroïde fœtale.

BACON et Co. (1967, 21 bis) traitent 4 femmes, dont 3 avaient déjà chacune donné naissance à deux enfants hypothyroïdiens, la 4ème à un seul enfant crétin.

Les doses prescrites élèvent le PBI maternel à des taux franchement hyperthyroïdiques (l'auteur signale que ses malades présentèrent quelques signes de thyrotoxicose), alors que le PBI de l'enfant au moment de la naissance est normal, ou à peine supérieur à la normale.

	Dose T4 mg/24 h à déli- vrance	PBI % (nombre de jours avant la déli- vrance)	Symptômes notés durant le trai- tement	PBI de l'en- fant (sang cordon)	D. ulté- rieur
D.H.	1,440	15,33 (77) 16,8 (47) 25,0 (0)	nervosité insomnie pouls : 120	10,7	Hypothy- roïdie
D.S.	1,020	16,0 (129) 16,8 (41) 10,8 (0)	nervosité Insomnie pouls : 120 palpitations	8,6	Hypothy- roïdie
De.L.	1,080	19,6 (42) 17,5 (16) 10,4 (0)	insomnie dyspnée d'effort		Hypothy- roïdie
D.L.	1,200	20,0 (33) 17,0 (0)	sudation excès- sive ; nervosi- té ; pouls 130	8,7	Euthy- roïdie
T.L.	0,720	18,0 (20) 14,5 (1)	diarrhée nervosité	6,5	Euthy- roïdie
C.P.	0,720	14,1 (114) 16,0 (0)	palpitations pouls : 122 dyspnée d'ef- fort ; insta- bilité		Euthy- roïdie

La seule clinique nous permet déjà de conclure ce que prouvera le laboratoire :

- En cas d'euthyroïdie maternelle, la thyroxine maternelle ne franchit le placenta qu'à un taux inférieur à celui requis pour assurer à un fœtus athyréotique une maturation correcte du tissu osseux et du SNC.
- Seules des doses massives d'extraits thyroïdiens administrés à la mère permettent le transfert placentaire d'une quantité suffisante de thyroxine pour assurer les besoins d'un fœtus athyréotique.
- Le fœtus est dépendant de sa propre sécrétion en hormone thyroïdienne.

Ce qui reste obscur, ce sont les besoins du fœtus en hormone thyroïdienne durant le premier trimestre de gestation :

- L'hormone maternelle ne franchit le placenta qu'à un taux extrêmement faible,
- Et la thyroïde du fœtus n'est pas encore fonctionnelle.

Par analogie avec le développement des amphibiens, chez lesquels la métamorphose de la larve en adulte est étroitement dépendante de la présence de l'hormone thyroïdienne, bien des auteurs, dont MYANT (1952, 174), avaient suggéré que les premières étapes du développement embryonnaire humain nécessitaient également de grandes quantités d'hormones thyroïdiennes.

Il semble qu'il n'y ait aucune évidence en faveur de cette hypothèse.

Les mêmes constatations ont été faites chez le lapin et chez le cobaye, où le taux de PBI d'un fœtus de 18 jours est celui d'une hypothyroïdie de l'adulte (MYANT 1958).

B - Acquisition de la fonction thyroïdienne fœtale

Le fœtus possède une thyroïde et sa thyroïde est sécrétante ;
deux anciennes constatations le prouvent à priori :

1°) Le développement normal euthyroïdien possible du fœtus chez une mère hypothyroïdienne.

2°) Inversement, le retard osseux des enfants athyréotiques de femmes euthyroïdiennes (DORFF 1934, 59).

Puis quelques expérimentateurs ont essayé de mettre le fait en évidence :

- PALMER (1938, 197) a identifié de la thyroxine dans la glande d'un fœtus de 3 mois et demi.

- WINDLE (1940, 261) greffe la thyroïde d'un fœtus humain de 4 mois et demi à une larve d'onto-amphibien et provoque sa métamorphose.

- KONEFF et Coll. (1949, 133) retrouvent des composés organiques iodés dans la thyroïde de fœtus de veau, avant que les follicules ne soient apparus.

L'iode 131 permet une meilleure approche du fonctionnement thyroïdien fœtal.

1°) La captation de l'iode par la thyroïde fœtale humaine est possible dès la 14ème semaine pour CHAPMAN (1948, 37), dès la 12ème ou la 13ème semaine pour HODGES (1955, 112).

Ce dernier donne à 9 femmes 500 microcuries d'I 131, 24 heures avant un avortement thérapeutique ; l'âge de la grossesse varie de 6 semaines et demi à 15 semaines ; l'âge du fœtus est déterminé par sa longueur et par l'histoire obstétricale (les deux estimations ne coïncident jamais). La radioactivité de la région thyroïdienne fœtale prélevée en bloc, est mesurée grâce à un compteur spécial pouvant détecter de faibles quantités de radio-activité et des autoradiographies sont pratiquées dans chaque cas.

N° foetus	Lon- gueur	Age du foetus en semaines		Fixation thyroïdienne		
		Par la longueur du foetus	par l'histori- re obstétrici- cale	De la mère %	Du foetus %	Auto- radio- gra- phie
5	115	15	17		0,40	+
1	113	15	14	30	0,10	+
2	85	13	11	26	0,15	+
3	85	13	8	29	0,00	+
8	80	12 $\frac{1}{2}$	12		0,00 x	fai- ble
9	76	12	14	30	0,01	+
7	73	12	11	22	0,00	+
6	42 ju- meaux 44	8	10		0,00 x	-
4	28	6 $\frac{1}{2}$	7	46	0,00	-

D'après HODGES (1955, 112).

Fixation thyroïdienne I 131 chez le foetus.

Soit par détection directe, soit par autoradiographie, HODGES retrouve une radioactivité thyroïdienne à partir de la 12ème semaine environ ; seuls chez le foetus de 6 semaines et demi et chez deux foetus (notés d'une croix), dont les mères avaient reçu de l'iode, il n'y a pas de radioactivité détectable. Il faut remarquer que chez le foetus d'environ 12 semaines la captation de l'iode est faible, la radioactivité n'est retrouvée que par autoradiographie.

Les thyroïdes fœtales n'ayant été ni disséquées ni posées, il n'est pas possible d'évaluer la densité locale d'irradiation.

2°) Puis, durant le 2ème et le 3ème trimestres, la captation iodée de la thyroïde fœtale et le passage transplacentaire de l'iode s'accroissent (FRENCH 1964, 74) et ABOUL-KHAIR (1966, 2).

Nous relatons in extenso la très belle expérimentation de ce dernier.

a - Son étude est faite chez 31 femmes, à qui sont administrés 20 à 40 microcuries d'I 131 à des intervalles de 3 à 144h avant un avortement thérapeutique.

- Pendant l'intervention, on prélève 20 ml de sang utérin, pour mesurer la radioactivité utérine avant la rupture des membranes.

- L'âge du fœtus a été déterminé selon son poids, sa taille et en considérant la date des dernières règles.

- L'âge de la grossesse varie de 13 à 23 semaines.

- La thyroïde fœtale a été disséquée, pesée et homogénéisée. Le fœtus lui-même a été homogénéisé afin de pouvoir mesurer sa radioactivité in toto.

- Le placenta et les membranes ont été également homogénéisés.

- Enfin, la radioactivité du liquide amniotique et du sang maternel a été mesurée.

b - Résultats

1 - Chez 2 femmes qui avaient une grossesse de 8 et 9 semaines, 20 microcuries de radio-iode sont administrés 12 heures avant l'intervention ; la thyroïde fœtale n'a pu être identifiée.

2 - Le poids de la thyroïde fœtale augmente avec l'âge de la grossesse :

- environ 25 mg à 12 semaines
- 50 mg à 16 semaines
- 100 mg à 20 semaines
- 150 mg à 24 semaines

Les résultats présentés montrent une large fluctuation statistique.

3 - La fixation de l'I 131 par la thyroïde fœtale augmente avec l'âge du fœtus. Les résultats sont donnés par g de thyroïde fœtale :

- 0 % à la 8ème et à la 9ème semaine
- radioactivité seulement détectable à la 13ème semaine pour 2 fœtus ; elle atteint respectivement 0,5, 1, et 1,5 % chez 3 autres fœtus
- entre 0,5 et 2 % à la 16ème semaine
- entre 1 et 3 % à la 19ème semaine
- 5 % chez un fœtus exploré à la 20ème semaine
- 6 % chez celui exploré à la 22ème semaine.

Ces résultats sont concordants avec ceux de CHAPMAN (1948, 70), pour lequel la fixation est :

- 0,08 % par g de thyroïde à la 14ème semaine
- 4,8 % à la 32ème semaine

4 - Le maximum de fixation est atteint vers la 12ème heure, parfois même plus précocément.

Nombre d'H avant l'hys térotomie	Age du foetus	Iode inorg. maternel	Iode org. maternel	Placenta	Thyroïde foetale	corps du foetus	Liquide amnioti que
		% dose/ml ($\times 10^3$)	% dose/ ml ($\times 10^3$)	% dose/ g ($\times 10^3$)	% dose/ mg ($\times 10^3$)	% dose/ g ($\times 10^3$)	% dose/ ml ($\times 10^3$)
3	17 s	16,80	0,00	9,00	1,00	0,84	6,30
	18	1,80	0,00	6,60	1,10	0,92	0,50
	18	1,30	0,00	7,00	2,20	0,79	0,75
	19			0,90	2,20	0,98	1,10
6	15	0,90	0,00	0,40	1,90	0,90	0,30
	17	0,80	0,00	0,50	1,50	0,70	0,70
	17	1,30	0,00	0,70	1,30	0,70	0,90
	18	0,50	0,00	0,30	0,60	0,24	0,40
	23	1,00	0,00	5,00	5,70	5,60	1,00
12	13	0,18	0,00	0,20	1,10	0,12	0,43
	15 x	0,19	0,00	0,19	1,90	0,13	0,33
	15 x	0,99	0,00	0,28	0,64	0,12	0,50
	14			0,20	1,60	0,30	
	19			0,16	5,00	0,20	
24	13	0,10	0,00	0,06	0,08	0,00	0,16
	15	0,13	0,00	0,01	0,00	0,17	0,10
	18	0,04	0,07	0,14	2,70	0,40	0,40
	19	0,02	0,05	0,00	1,50	0,00	0,40
	19	0,00	0,00	0,03	0,96	0,13	0,70
40	14	0,02	0,18	0,00	0,50	0,40	0,13
	16	0,06	0,08	0,00	0,90	0,21	0,09
	17	0,00	0,04	0,06	1,00	0,14	0,05
	18	0,00	0,34	0,12	2,00	0,24	0,00
	19	0,03	0,11	0,07	1,40	0,44	0,03
96	16	0,14	0,08	0,00	1,20	0,12	
	17	0,04	0,16	0,00	0,07	0,34	0,00
144	13	0,06	0,31	0,00	0,00	0,00	
	14	0,24	0,30	0,00	0,03	0,00	0,00
	16	0,00	0,03	0,00	0,10	0,00	0,05

D'après ABDEL-KHAIR (1966)

Tableau

x : jumeaux

5 - Une sortie du radio-iode paraît se faire dès la 12ème heure chez les fœtus de 18 et 19 semaines.
Chez des fœtus de 13, 14 et 16 semaines, l'intervention ayant été faite 144 heures après l'administration de l'iode 131, on peut constater une sortie totale du radio-iode (tableau).

6 - La demi-vie biologique de l'iode 131, pour des fœtus de 13 à 19 semaines, paraît être de l'ordre de 16 à 28 heures.
Il semble donc que la thyroïde fœtale métabolise l'iode d'une manière bien différente de la thyroïde adulte, chez qui la demi-vie biologique du radio-iode est de 1488 heures.

7 - La concentration de l'I 131 dans les tissus extra-thyroïdiens du fœtus, dans le placenta, et dans le liquide amniotique est maximale à la 3ème heure, et décroît ensuite très rapidement, avec une demi-vie de 4 à 8 heures (tableau).

3°) Finalement, près du terme, l'I 131 donné à la mère se concentre dans la thyroïde fœtale à un taux 10 fois plus élevé par g de poids de thyroïde que dans la thyroïde maternelle. Du moins en est-il ainsi chez le macaque. Selon PICKERING (1961, 1961, 194), et selon KONEF et Co. (1949 133), chez les bovins.

Chez l'homme, il en est de même.
BEIERWALTES (1960, 35) étudie la fixation thyroïdienne maternelle et fœtale après retombée radioactive (Ann Arbor), chez 25 femmes qui ont donné naissance à un fœtus ou à un enfant mort-né, ou décédé dans la période néo-natale.

BEIERWALTES conclut :

La concentration de l'iode dans la thyroïde fœtale est de 2 à 10 fois plus élevée que dans la thyroïde maternelle.

La concentration maximale par g de tissu thyroïdien fœtal a été de : 265 μCi et par g de tissu thyroïdien maternel : 29,9 μCi .

Le poids de la thyroïde fœtale augmenterait progressivement jusqu'au 7ème mois, puis atteint un plateau.

L'absence de corrélation absolue entre l'âge du fœtus, le poids de la thyroïde, et la fixation de l'I 131, relevée par BEIERWALTES, est également notée par ABOUL-KHAIR, dont les résultats témoignent d'une large fluctuation statistique.

Ainsi, ce serait, non pas seulement à une période proche du terme, mais pendant les 5 derniers mois de la grossesse, que la thyroïde fœtale concentre l'iode dans des proportions beaucoup plus élevées - de 2 à 10 fois - que la thyroïde maternelle.

On ne s'étonnera pas, dans ces conditions, des conséquences pour le fœtus d'un traitement maternel apportant une surcharge iodée.

4°) La synthèse de la thyroxine est possible chez le fœtus humain au moins dès la 19^{ème} semaine.

1 - Rappelons l'expérience d'ABOUL-KHAIR, qui montre une sortie thyroïdienne du radio-iode dès la 12^{ème} heure, mais nous ignorons si cette sortie du radio-iode correspond à la sortie de composés organiques.

2 - YAMAZAKI et coll. (1959, 269) ont montré qu'à la 19^{ème} semaine, au plus tard à la 22^{ème}, le rapport M.I.T./D.I.T. est le même que celui trouvé chez l'adulte.

Ces auteurs ont donné à 9 femmes devant subir un avortement thérapeutique ou légal (Japon) 50 à 100 microcuries d'I 131, et ont extrait les composés iodés de la thyroïde fœtale.

3 - OSORIO et MYANT (1962, 105) retrouvent de la T4 dans le sérum fœtal dès la 12^{ème} semaine.

Ils ont prélevé du sang chez des fœtus humains de la 12^{ème} à la 35^{ème} semaine, et montrent :

- 1) Dès la 12^{ème} semaine, le sérum fœtal contient une protéine spécifique, qui a la même mobilité électrophorétique que la TBP de l'adulte.
La TBPA est également présente dans le sérum fœtal dès la 12^{ème} semaine.
- 2) Jusqu'à la 24^{ème} semaine de grossesse, la capacité de transport de la TBP fœtale est inférieure à celle de la TBP maternelle.
- 3) Le taux de thyroxine totale chez des fœtus de 12 à 24 semaines est inférieur à des valeurs hypothyroïdiennes de l'adulte.
- 4) Mais en dépit de cette basse concentration de la thyroxine totale, la concentration de la thyroxine libre est aussi élevée que chez l'adulte.
(Les valeurs de l'index de thyroxine libre, calculé selon ces données, varient, pour les auteurs, chez l'adulte et chez la femme enceinte, de 0,28 à 0,47; ces chiffres correspondent à ceux déterminés par ROBBINS et RALL, 1957, 206).

Semaines de grossesse	T4 totale µ %	Capacité de transport µ T4 %	Index de T4 libre	Protidémie g/l
12	< 1,5			
12	0,95			
14	0,80			
15		< 7		
16	1,35	7	0,24	7,5
16	4,10	15	0,36	29
24	2,70	11	0,28	18
35		30		

D'après OSORIO et MYANT (1962, 185)
Métabolisme thyroïdien chez le fœtus.

Index T4 libre = $\frac{\text{concentration T4 fixée sur TBP}}{\text{concentration des sites libres fixateurs de la TBP}}$

Tableau

5°) YAMAZAKI et Co. ont en outre montré que l'acquisition de la biosynthèse de l'hormone thyroïdienne se fait à la suite d'un développement séquentiel (conséquence probable de l'apparition également séquentielle de l'équipement enzymatique ?).

Ce développement est parallèle aux processus qui, dans la thyroïde adulte, vont de la captation de l'iode à la synthèse de l'hormone.

Il est intéressant de savoir que TRUNNEL et WADE (1955, 243) avaient montré antérieurement chez le poulet, qu'il existait aussi une chronologie dans l'apparition de la synthèse des différents composés iodés par la thyroïde fœtale, qui :

- à 7 jours-7 jours $\frac{1}{2}$, concentre l'iode
- à 8 jours $\frac{1}{2}$, synthétise les monoiodotyrosines
- à 9 jours $\frac{1}{2}$, synthétise les diiodotyrosines
- à 9 jours $\frac{3}{4}$ est capable de fabriquer la thyroxine.

6°) L'histologie nous apprend que, entre la 7ème et la 12ème semaine de gestation humaine, les cordons des cellules parenchymateuses thyroïdiennes montrent une activité mitotique importante, les follicules commencent à apparaître. La colloïde existe dès que les follicules sont complètement formés. BEIERWALTES (35) a montré que la présence de la colloïde est évidente au 4ème mois. ABCUL-KHAIR (2), examinant la thyroïde de 6 fœtus de 12 à 25 semaines, trouve tous les degrés de structuration (pauvre développement des follicules, amas cellulaires bien serrés, colloïde rare, maigre vascularisation), entre les plus jeunes des fœtus et les plus âgés (follicules bien individualisés, plus riches en colloïde, et vascularisation bien développée). Il y a donc une différenciation histologique progressive.

Selon ABCUL-KHAIR, l'aspect histologique de la thyroïde d'un fœtus de 25 semaines est comparable à l'aspect adulte.

Selon BEIERWALTES, il n'y a chez le fœtus, quelque soit son âge, que peu de colloïde stockée dans la glande ; à la naissance, la glande contient beaucoup moins de colloïde qu'aux stades ultérieurs de la vie (de même que chez l'enfant), ce qui serait en faveur d'une hyperactivité fonctionnelle de la thyroïde fœtale.

Ainsi, le développement des structures tissulaires thyroïdiennes fœtales et l'acquisition de la biosynthèse progressent de pair.

La thyroïde fœtale montre des signes d'hyperactivité dès la 25ème semaine.

7°) La thyroïde du fœtus est sous la dépendance de sa propre TSH

Nous verrons ultérieurement que la TSH maternelle ne traversant pas la barrière placentaire, elle ne peut jouer aucun rôle dans le développement de la thyroïde fœtale.

Les expériences animales ne sont pas concordantes en ce qui concerne le rôle de la TSH dans le développement prénatal de la thyroïde ; pour certains, la TSH fœtale ne serait pas nécessaire au développement cellulaire ni à l'acquisition de la biosynthèse de la thyroxine, pour d'autres, la TSH serait indispensable, ou du moins jouerait un rôle d'activateur.

On sait qu'une absence de TSH chez le fœtus a été invoquée à l'origine de certaines athyroïdies congénitales, mais YAMAZAKI et Col. (1959, 269) montrent que chez 2 fœtus anencéphaliques (avortement thérapeutique pratiqué à la 40ème semaine), donc sans hypophyse, le tissu thyroïdien

avait pu malgré tout développer ses possibilités de captation de l'iode et de synthèse de la thyroxine.

Ce qui est certain, c'est que la production d'un goître chez un fœtus, par iode ou ATS administrés à la mère, se fait par l'intermédiaire de la TSH fœtale, et prouve l'établissement d'un axe hypophyso-thyroïdien fonctionnel chez le fœtus.

Le mécanisme de la goïtrigénèse fœtale est établi par les travaux de JOST (1957, 127). Donnant du PTU à des lapines gestantes, il empêche la formation d'un goître chez les fœtus, en les décapitant intra-utérin (à travers la mâchoire, ce qui supprime l'hypophyse, mais non la thyroïde).

La présence d'un goître chez un fœtus de 5 mois, dont la mère avait absorbé du PTU, (FREIESLEBEN 1947, 76) suggère que le mécanisme du food-back hypophyso-thyroïdien fœtal est fonctionnel dès cet âge intra-utérin.

DOWLING (1956, 56) - FREINKEL - INGBAR

PBI

Mère 8,6 9,0 9,5 8,4 7,8 8,5 8,2 8,0

Enfant 9,0 9,2 6,7 7,5 8,3 7,0 7,6 7,8

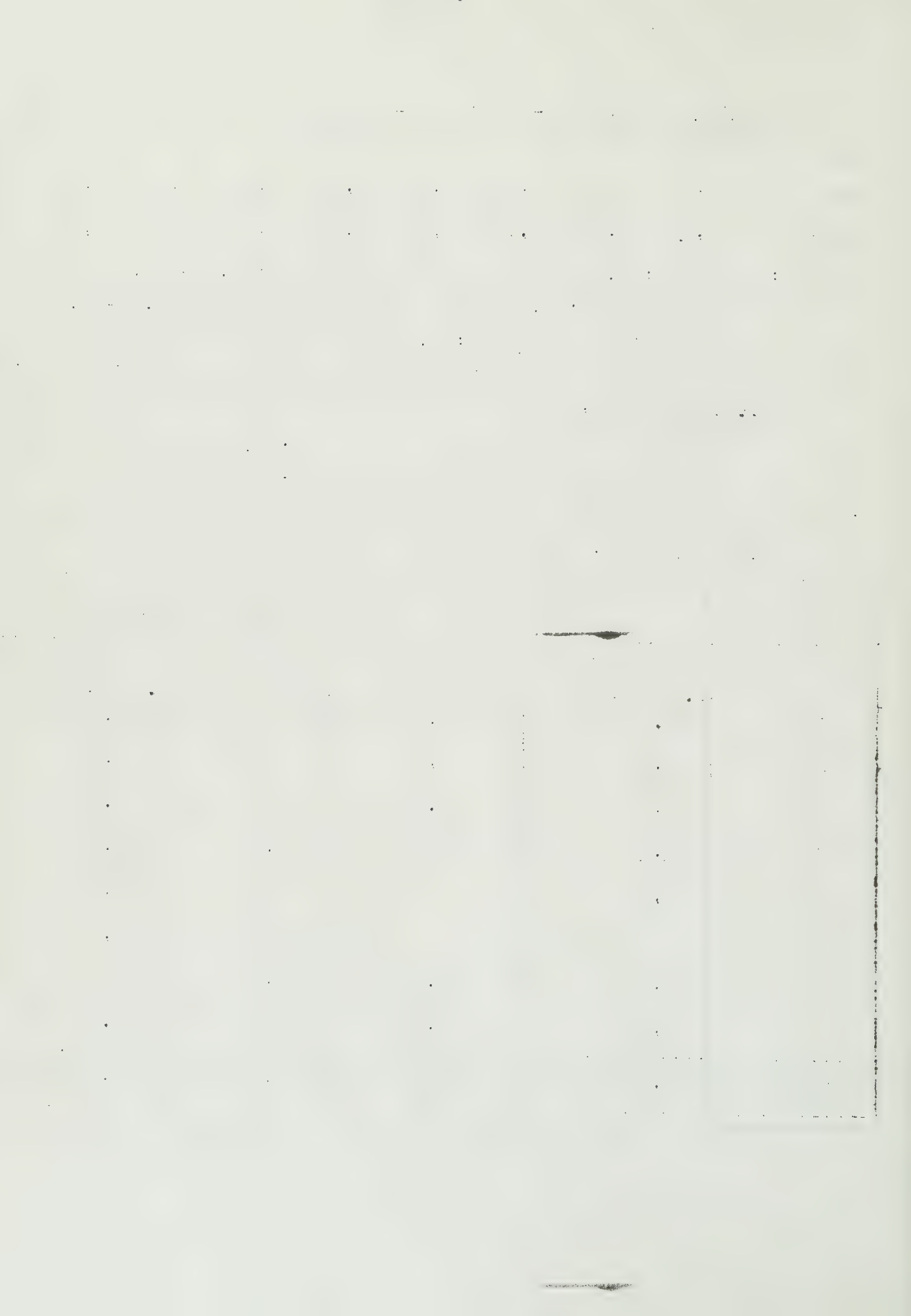
Moyenne : mère : 8,5 % écarts-mère : 6,9 - 11,1
nouveau-né : 7,9 % écarts nouveau-né : 6,2 - 9,5
8 adultes "normaux" : 5,3 %

PICKERING (1958, 192)

BEI Moyenne pour 10 femmes : 5,6 %
Moyenne pour 26 nouveau-nés : 5,5 %

SPAFFORD (1966, 223) Tableau

N°	BEI %		Test de Hamolsky (incubation 2 heures)	
	nouveau-né	mère	nouveau-né	mère
1	6,2	7,4	8,9 %	7,4 %
2	<u>5,9</u>	5,0	9,1	6,9
3	<u>8,6</u>	8,2	10,3	7,6
4	<u>6,6</u>	5,0	15,1	10,2
5	8,3		7,5	7,3
6			6,6	5,6
7	7,4	9,4	12,2	5,5
8	6,5	6,5	7,2	5,1
Moyenne	7,0	6,9	7,7	7,0



MICHENER (1962, 173)

BEI

Mère	8,0	7,1	5,8	7,0	5,5	6,9	6,0	7,0	6,0	6,6
Enfant	6,0	5,7	5,8	<u>7,2</u>	<u>6,2</u>	<u>7,4</u>	5,8	6,6	5,3	<u>6,7</u>
Moyenne :	Mère			6,6 %						
	Nouveau-né			6,3 %						

Ces auteurs malgré tout concevaient mal un vrai équilibre de l'io de hormonal de part et d'autre du placenta (E. MAN 1952, 149), en raison essentiellement du fait que l'iode hormonal est lié aux protéines et que la concentration et la répartition des protéines est différente chez la mère et chez le fœtus.

En effet, le fœtus à terme présente un taux d'alpha et de bêta globulines nettement inférieur au taux maternel et proche de celui de l'adulte ; par contre, le taux de gamma globuline, abaissé chez la mère par rapport à celui de l'adulte, est plus élevé chez le fœtus que chez sa mère (Etudes électrophorétiques du sang du cordon - RUSS 1954, 214 - MACK 1955, 166 - KUHN 1956, 134). Un libre passage des protéines maternelles est donc improbable.

2°) Auteurs pour lesquels le taux d'iode hormonal du fœtus à terme est inférieur à celui de sa mère :

RUSSEL (1960, 207)

PBI

Mère	7,2	11,1	8,9	8,0	9,8	8,8	7,4	8,5
Enfant	6,3	8,9	8,3	<u>9,5</u>	6,2	6,9	7,3	<u>9,1</u>
Mère	10,5	9,0	8,5	10,1	8,3	6,9	9,8	7,3
Enfant	8,7	8,4	6,4	8,3	6,9	6,4	7,2	6,6
Mère	7,5	9,6	9,4	10,3				
Enfant	6,8	7,7	6,8	7,9				
Moyenne :	Mère			8,8 %				
	Nouveau-né			7,5 %				

MARKS (1961, 150)

Moyenne des taux de BEI pour un groupe de 7 femmes et pour leurs nouveau-nés :

Mères $8,1 \pm 0,4 \%$
Enfants $5,6 \pm 0,5 \%$

ROSE et RUSSEL (1963, 200)

PBI

Mères	0,6	13,0	7,1	9,0	7,5	7,8	6,5	7,4	0,4
Enfants	<u>9,0</u>	0,1	5,5	6,8	4,4	3,9	5,6	<u>9,3</u>	6,8
Mères	0,0	0,3	10,0	9,9	8,4	9,2	9,0	6,2	7,7
Enfants	6,1	<u>8,4</u>	9,3	7,5	7,5	7,1	6,0	<u>7,1</u>	<u>7,6</u>

Moyenne : Mères $0,5 \%$ $\pm 1,56$
Nouveau-nés $7,0 \%$ $\pm 1,56$

FISCHER (1964, 75)

Moyenne des BEI pour 15 femmes : $6,4 \%$ $\pm 0,95$
Moyenne pour leurs 15 nouveau-nés : $4,2 \%$ $\pm 0,94$
Moyenne pour 20 adultes normaux : $4,7 \%$ $\pm 1,60$

RAITI et Co. (1967)

Mère à terme	6,9	8,2	7,2	8,5	5,7	7,4	6,7	5,0	5,5
Sang du cordon	<u>7,0</u>	5,8	5,6	6,5	5,6	5,6	<u>8,1</u>	3,6	<u>6,4</u>

Ces cinq derniers auteurs obtiennent une nette différence entre les valeurs maternelles et fœtales. Le taux du PBI du fœtus à terme

1 - Est environ inférieur de 15 à 20 % à celui de sa mère ; ce ne seront toutefois que la détermination de la capacité de transport des TBG maternelle et fœtale, des tests de Hamolsky, du taux de thyroxine libre de part et d'autre du placenta, qui donneront raison à ces auteurs en prouvant qu'il n'y a pas d'équilibre de l'iode hormonal à travers le placenta. (Il faut signaler qu'il y a dans toutes les statistiques quelques couples mère-enfant où le PBI est plus élevé chez le nouveau-né que chez sa mère. Nous avons souligné ces cas)

2 - Est à peine supérieur à celui de l'adulte.

II - Capacité de transport de la TBG

1°) Etude directe

DOWLING et Coll. (1956, 56) montrent une capacité de transport de la TBG chez le fœtus à terme :

- supérieure à celle d'un adulte
- inférieure à celle de sa mère.

En effet (tableau), le pourcentage de thyroxine fixée sur la TBG est nettement inférieur à ce qui est retrouvé chez la mère, sauf pour la plus faible des concentrations de thyroxine.

Selon les auteurs, il n'est pas connu si l'élévation de la capacité de transport de la TBG chez le fœtus à terme au dessus des taux d'adulte est :

- une caractéristique propre au fœtus
- le reflet d'un passage transplacentaire de TBG
- la réponse fœtale aux mêmes facteurs qui conditionnent son élévation dans le sérum maternel, puisqu'il est retrouvé chez le nouveau-né d'autres effets du transfert placentaire des oestrogènes.

	Quantité de thyroxine additionnée μ /100 ml								Prot. tot. g/l	Alb. g/l	PBI μ %
	10		40		85		160				
	TBP	Alb	TBP	Alb	TBP	Alb	TBP	Alb			
% fixé sur											
Moyenne pour 8 adultes	75,7	19,2	43,7	47,7	33,9	56,7	26,2	63,2	69	42	5,3
Moyenne pour 8 f. à terme	93,2	3,3	80,9	12,8	64,3	26,3	51,2	38,9	62	33	8,5
Moyenne pour les 8 n.n.és corresp.	91,5	5,3	68,9	26,6	52,4	39,9	43,3	48,5	61	34	7,9

Distribution de la thyroxine entre l'albumine et la TBG chez la femme au moment de l'accouchement et chez leurs nouveau-nés, par comparaison avec des adultes non gestantes.

D'après DOWLING (1956, 56)

Tableau

RUSSEL, TANAKA et STARR (1960, 207) confirment les résultats de DOWLING (leurs chiffres ne représentent plus un pourcentage de radioactivité, mais correspondent à une quantité de thyroxine exprimée en valeur absolue : produit du pourcentage de radioactivité fixée sur la TBP par la concentration de thyroxine ajoutée au sérum).

Ils signalent que la grossesse des femmes étudiées a eu une évolution strictement normale ; elles n'ont reçu aucune médication, et les enfants sont nés à terme, normaux.

TBC exprimée en thyroxine en %/100 ml

Mère	36,4	31,2	34,5	40,7	39,5	43,0	40,3	35,2	40,7	35,
Fœtus à terme	25,0	22,0	28,4	39,7	28,3	25,7	26,0	27,7	30,6	29,
Mère	41,0	45,2	40,5	33,3	45,0	32,1	30,6	39,7	42,3	42,
Fœtus à terme	23,7	20,0	20,1	21,3	25,0	21,2	26,0	27,0	23,6	29,
Moyenne :										
	Mère	39,6 % T4 %								
	Fœtus à terme	26,9 % T4 %								
	Femme non gestante	20,3 % T4 %								

Dans chaque couple mère-enfant, le taux maternel est supérieur à celui de son nouveau-né.

Les résultats de MICHER (1962, 173) sont identiques à ceux de RUSSEL et DOWLING, concernant la capacité de transport de la TBG.

Mère	62	71	62	57	80	69	71	55	55	% T4/100ml
Fœtus à terme	45	42	43	36		29	38	47	27	33
Moyenne :										
	Mère	65 % T4/100 ml								
	Fœtus à terme	30								
	Adulte euthyroïdien	26								
	Hypothyroïdie	35								
	Hyperthyroïdie	17								

En ce qui concerne la capacité de transport de la TBG pour la tri-iodothyronine, il constate une faible valeur, très inférieure à celle de la mère, du même ordre de grandeur que chez l'adulte :

Mère	50	44	43	44	% T3/100 ml
Fœtus à terme	19	13	16	20	
Adulte	15				
Hypothyroïdie	20				

Puisque la capacité de fixation pour la thyroxine est augmentée, il conclut que les protéines fœtales ne fixent pas T3 et T4 de la même manière.

2°) Etude indirecte : tests de Hamolsky et de fixation sur résine

Pour SPAFFORD (1960, 223), qui a trouvé un taux de BEI identique pour la mère et pour le fœtus à terme, l'élévation du test de Hamolsky se fait chez le fœtus avec un parallélisme évident par rapport aux valeurs maternelles : la valeur la plus haute parmi les enfants étant retrouvée chez celui dont la mère a également la valeur la plus haute, et finalement, selon ses données, les valeurs moyennes du test de Hamolsky diffèrent peu de la mère au fœtus.

Résultats de MICHENER (1962, 173)

Mère	9,1	11,1	9,8	11,9	11,3	11,3	9,6	10,8	11,2	9,3
Sang du cordon	21,2	24,4	21,6	21,2	15,8	19,9	27,2	20,8	10,6	21,7
Moyenne :										
	Mère									
		10,5 %								
	Fœtus à terme	21,1 %								
	Adulte	16,6 %								
	Hyperthyroïdie	27,6 %								
	Hypothyroïdie	11,7 %								

Résultats de MARKS (1961, 150)

Mère (moyenne pour 7 femmes)	11,3 % $\pm$ 0,4
Cordon (moyenne pour 7 fœtus)	14,8 % $\pm$ 0,9
(MARKS a usé d'un correctif pour reconstituer un taux d'hématocrite de 42 à 50 %)	
Adulte	13,4 %

Ainsi T3 est significativement plus élevé chez le fœtus, à la fois que chez la mère et que chez l'adulte "normal".

FISCHER (1964, 75) étudie la fixation sur résine

	Mère	Cordon	Adulte	Adultes hypothyroïdiens
T3 U %	24,0	28,7	44,0	69,8
T4 U %	28,8	34,3	38,5	45,9
BEI %	6,4	4,2	4,7	

Il s'agit d'une moyenne des valeurs trouvées chez 15 femmes, chez leur 15 nouveau-nés, et chez 20 adultes.

Dans cette étude, la capacité de transport de la TBG chez le fœtus à terme serait pour la T4 intermédiaire entre celle de la mère et celle de l'adulte, plus proche de celle de l'adulte, mais non pas supérieure, comme dans les 2 précédentes expérimentations.

La différence plus faible des valeurs de T4 U par rapport à T3 U entre fœtus et adulte, doit vraisemblablement être en rapport avec la relative spécificité de fixation de la T3 sur les sites de l'inter-alpha-globuline, alors que la T4 se fixe aussi sur l'albumine et la pré-albumine, mais ne supporte pas la suggestion de MICHENER, selon laquelle la fixation de T3 et de T4 exogène par la TBG diffère chez la mère et chez le fœtus (l'auteur).

3°) En conclusion

1 - Déterminée par l'étude directe ou par les tests de Hamelky et de fixation sur résine, la capacité de transport de la TBG fœtale est : inférieure aux valeurs maternelles
supérieure à celle d'un adulte (sauf pour FISCHER).

2 - Si le taux de PBI du fœtus à terme est égal ou inférieur de 15 à 20 % à celui de sa mère, la différence entre les valeurs moyennes maternelles et fœtales de la TBC met en évidence un plus grand déficit du côté fœtal : 30 %. On peut déjà inférer de ces modifications maternelle-fœtale non parallèles des valeurs du PBI et de la TBC :

- a) Les modifications du métabolisme thyroïdien fœtal sont plus qu'un simple reflet du statut thyroïdien maternel et sont propres au fœtus ;
- b) Un taux de thyroxine libre plus élevé chez le fœtus que chez sa mère.

3 - Cette différence dans les concentrations maternelle et fœtale de la TBG n'est pas surprenante, si l'on considère les différences dans les concentrations des autres protéines, en particulier les taux des alpha 1 et alpha 2 globulines, qui sont plus bas chez le fœtus.

III - Taux de thyroxine libre chez le fœtus à terme et chez la mère

Confirmant l'hypothèse de FISCHER (page précédente), le taux de thyroxine libre est plus élevé chez le fœtus à terme que chez sa mère.

Le tableau (a) (ROBBINS 1958, 206) permet de constater :

1 - Si le taux de thyroxine totale (apprécié à partir du PBI) est plus haut chez la mère que chez le fœtus à terme, c'est chez elle que le taux de thyroxine libre est le plus bas, considérablement plus bas que chez l'adulte.

2 - C'est chez le fœtus à terme que le taux de thyroxine libre est le plus élevé, nettement plus élevé que chez sa mère, mais il ne l'est pas considérablement plus que chez l'adulte.

Le tableau (a bis) montre pour 3 couples mère-enfant sur 5 étudiés un taux de thyroxine libre plus élevé chez le nouveau-né que chez la mère.

Tableau a

	Nombre de do- sages	Thyroxine totale ($\times 10^{-7}$ M)		Capacité de la TBP ($\times 10^{-7}$ M)		Thyroxine li- bre ($\times 10^{-11}$ M)	
		Ecart	Moyen.	Ecart	Moyen.	Ecart	Moy.
Grossesse 3ème tri- mestre	20	1,0 - 2,2	1,6	4,0 - 10,7	6,4	2,3 - 3,6	4,2
Nouveau- nés	5	1,2 - 1,9	1,5	3,0 - 4,9	4,3	4,3 - 9,4	6,9
Adultes "normaux"	9	0,71 - 1,1	0,95	2,1 - 3,2	2,6	3,3 - 8,6	6,2

Selon ROBBINS

La thyroxine totale est dosée à partir du PBI, en supposant que tout l'iode est hormonal (% thyroxine-iodine pour 100 ml) = (% thyroxine par ml) ($65,5$) = % thyroxine par ml = (môle de thyroxine par litre) $\times (7,7 \times 10^5)$

Résultats exprimés en concentration molaire.

Ce sont des valeurs moyennes qui sont exprimées.

Tableau a bis

N°	Thyroxine totale ($\times 10^{-7}$ M)					TBI ($\times 10^{-7}$ M)					Thyroxine libre ($\times 10^{-11}$ M)				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Mère	1,5	1,7	2,2	1,8	1,9	7,0	7,7	6,0	7,7	7,6	3,4	3,3	6,6	3,7	4,1
Fœtus (sang du cor- don)		1,2	1,4		1,9		4,5	4,5		4,4		4,3	5,3		8,7
Enfant 3ème jour	1,4			1,8		3,0			4,9		9,4			6,7	

Thyroxine libre et totale chez 5 nouveau-nés et leurs mères respectives.
Résultats exprimés en concentration molaire.

Pour MARKS également, le taux de thyroxine libre est supérieur chez le fœtus à terme au taux maternel.

Par contre, le taux de thyroxine libre chez la mère est ici intermédiaire à celui de l'adulte et du fœtus à terme.

Nombre de cas	PBI $\%$ 100 ml	$\frac{F}{B} \times 10^4$	Thyroxine libre $mg/100$ ml
Enfants de 5 à 12 ans	22	5,3	6,1
Adultes	20	5,2	4,7
Mères à terme	30	7,2	4,1
Fœtus à terme	26	5,9	6,1
Enfants de 2 à 3 jours	33	9,6	6,0

D'après MARKS (1966, 153)

$\frac{F}{B}$ rapport de la thyroxine libre (free) à la thyroxine liée (bound)
BEI et taux de thyroxine libre (en millimicrogramme).

MARKS, l'année précédente (1965, 152), avait déterminé l'index de thyroxine libre à partir du BEI et du test de Hamolsky et ne l'avait pas trouvé plus élevé chez le fœtus à terme que chez la mère :

Mère : 87,3
Sang du cordon : 85,3

Trois autres auteurs ont trouvé un taux de thyroxine libre identique chez la mère et chez le fœtus :

1°) DE NAYER et Col. (1965, 181) :

	Mère			Sang du cordon		
PBI $\mu\%$	9,98	8,5	- 11,4	7,78	6,6	- 10,0
T4 libre (10^{-11} M)	3,63	2,57	- 5,38	3,51	2,77	- 4,70

2°) SELENKOV (1967, 140)

donne les valeurs obtenues chez 12 femmes hypothyroïdiennes maintenues durant toute leur grossesse à une opothérapie substitutive (l'auteur signale que ces valeurs sont les mêmes chez femmes euthyroïdiennes non enceintes).

	PBI $\mu\%$	Resin-test % témoin	Index T4	T4 libre m $\mu\%$
Sérum maternel	8,4	64,5	5,5	$2,1 \pm 0,6$
Sérum du cordon	6,6	83,6	5,5	$2,2 \pm 0,6$

3°) SIERSBACK, NIELSEN et Col (1967, 223 bis):

- Les valeurs obtenues, pour 21 enfants et leur mère, chez ces auteurs, sont en moyenne très légèrement inférieures chez l'enfant :

	T4 plasmatique %	T4 dialysable %	T4 libre unités
Adulte-contrôle	9,0 ± 4,5	8,0 ± 1,3	70 ± 48
Sang du cordon (foetus à terme)	13,1 ± 2,7	7,8 ± 1,3	107 ± 19
Mères au moment de la délivrance	19,4 ± 4,3	5,8 ± 0,6	111 ± 24

- Dans un autre travail, le détail pour chaque couple mère-enfant donne un taux de T4 libre supérieur chez le foetus à celui de sa mère, pour 4 couples sur 7 ; et inférieur dans les 3 autres cas :

Sang du cordon			Mère au moment de la délivrance				
	T4 %	T4 dialysable %	T4 libre unités		T4 %	T4 dialysable %	T4 libre unités
1	16,4	7,0	115 +	22,0	5,0		110
2	18,6	8,8	164 +	22,3	5,9		131
3	14,9	7,5	112 -	23,4	5,5		129
4	12,5	8,0	100 -	24,6	6,0		148
5	10,9	10,0	109 +	14,2	6,9		93
6	12,1	7,6	92 +	13,8	5,9		81
7	8,2	9,2	76 -	15,0	5,2		82

Enfants nés à terme.

D - Etude directe du transfert placentaire des hormones thyroïdiennes

1°) Chez l'animal

2°) Dans l'espèce humaine

1°) Expérimentation animale

Les expérimentations animales concernant le passage de la thyroxine à travers le placenta ont été très nombreuses dès avant 1939, elles se sont multipliées par la suite.

NATAF et Coll. (1956, 182) ont montré que, 2 heures après une injection maternelle de radiotriiodothyronine, sa concentration dans le sérum fœtal est en presque équilibre avec le sérum maternel.

Alors que chez le cobaye (LYBECK 1956, 139), 4 heures $\frac{1}{2}$ après l'injection à la mère de T3 et de T4 marquées, la concentration dans le sérum fœtal est encore beaucoup plus basse que chez la mère.

Cependant la thyroxine passe à travers le placenta chez le cobaye. Pour le prouver, PETERSON (1952, 188) administre antithyroïdiens et extraits thyroïdiens simultanément à des femelles cobayes gestantes : le poids des thyroïdes fœtales (voir tableau) est largement supérieur au poids normal, mais considérablement inférieur à celui de la thyroïde des fœtus dont la mère ne reçoit que des antithyroïdiens.

Un autre fait prouvant le passage de la thyroxine, toujours chez le cobaye (tableau), est la relative hypoplasie des thyroïdes fœtales, lorsque la mère reçoit de la thyroxine, le poids moyen de la thyroïde des sujets contrôle étant de 20 mg, 7 pour 100 g de poids de fœtus à terme ; le poids moyen de la thyroïde des fœtus dont la mère a reçu de la thyroxine (0,10 mg tous les 4 jours durant la gestation) n'est que de 21,5 mg pour 100 g de fœtus à terme ; si la mère reçoit 0,115 mg tous les 3 jours $\frac{1}{2}$ durant toute la gestation, le poids de la thyroïde du fœtus à terme tombe à 13,4 mg pour 100 g. Ainsi, l'hypoplasie est d'autant plus importante qu'est élevée la dose de thyroxine ; et histologiquement, on note la présence de petits follicules, ainsi qu'une relative plus grande abondance de cellules interfolliculaires et de tissu conjonctif.

La même expérimentation a été faite chez la rate gestante ; si l'on ajoute de la thyroxine à l'alimentation contenant du propylthiouracil, le fœtus ne développe pas de goître.

Traitement	Nombre de mères	Nombre de foetus	Poids de la thyroïde mg/100 g	Poids de l'hypophyse mg/100 g
Sujets "contrôle"	13	30	28,7	5,2
Sujets thyroïdectomisés recevant 5 unités de TSH pendant 30 jours	3	5	27,1	5,0
Propylthiouracil 25 mg/24 h pendant 30 jours	11	20	2090	0,4
Propylthiouracil 25 mg/24 h Thyroxine 0,025 mg/24 h pendant 30 jours	4	14	267	5,7
Thyroxine 0,10 mg tous les 4 jours durant la gestation	5	20	21,5	4,0
Thyroxine 0,15 mg tous les 3 j $\frac{1}{2}$ durant la gestation	5	12	17,4	4,3

D'après PETERSON (1952, 168)

"Effets des divers traitements subits par la mère sur le poids de la thyroïde et de l'hypophyse du foetus (cobaye), ce poids étant apprécié à la naissance à terme en mg pour 100 g de progéniture."

MYANT (1956, 164) montre que le passage de la thyroxine chez le lapin est très lent dans les premières étapes de la gestation.

Après injection de radiothyroxine à la mère, à divers âges de la gestation, il sacrifie l'animal 24 heures plus tard, et mesure les rapports sériques de radioactivité foetus-mère.

1 - Avant le 19ème jour, le rapport foetus/mère n'excède pas 0,02 à la 24ème heure, ce qui suggère en outre, la thyroïde du lapin n'étant pas sécrétante avant le 20ème jour de vie intra-utérine, que les premiers stades du développement foetal se font en présence d'une concentration de thyroxine beaucoup plus basse que celle du sérum maternel.

2 - A la fin de la gestation, la concentration dans le sérum foetal à la 24ème heure n'atteint que 30 % de la concentration maternelle. Lorsque les foetus sont décapités, pour exclure leur propre participation thyroïdienne, les rapports restent identiques.

3 - Le passage de la triiodothyronine est beaucoup plus rapide. Le rapport des concentrations fœtus/mère est :

- au 20ème jour : 0,1

- au 29ème jour : 0,7

donc largement supérieur à ce qui est observé avec la T4.

4 - Pour connaître le taux de passage des hormones thyroïdiennes endogènes maternelles à travers le placenta, les fœtus sont décapités après le 20ème jour. Ce taux de passage augmente également avec l'âge de la gestation, mais dans des proportions identiques à celles trouvées pour la thyroxine exogène.

5 - Enfin, mesurant à la 3ème heure d'une injection d'I 131 à la mère la radioactivité du placenta, une quantité considérable de thyroxine marquée est retrouvée dans les tissus extravasculaires ; ces tissus extravasculaires constituant selon l'auteur la barrière placentaire qui s'oppose au passage de la thyroxine de la mère vers le fœtus. Ainsi des quantités de faits ont été rapportés chez l'animal gestant à propos de la thyroïde ; ils mettent en évidence des différences d'une espèce à l'autre, ce qui rend hasardeux d'en appliquer les résultats à l'homme. (ROBBINS 1957,).

De toute manière, dans bien des espèces, le transfert placentaire de thyroxine mère - fœtus augmente avec l'âge de la grossesse, mais, même à terme, la quantité qui franchit le placenta reste limitée (OSORIO 1960, 183 ; POSTEL 1957, 198 ; PETERSON 1952, 168).

En outre, SCHULTZ et Coll. (1965, 224) auraient montré, chez le singe, que la T3 pourrait traverser le placenta sous une forme dégradée, donc non utilisable ; ils ont retrouvé la radioactivité de la T3 marquée injectée à la mère, principalement sous forme d'iodure et d'un composé non reconnaissable par chromatographie, que les auteurs pensent pouvoir être de la T3 sulfo-conjugée. Seules des traces de triiodothyronine ont été détectées.

2°) Dans l'espèce humaine

I - MYANT (1958, 174) montre que dans l'espèce humaine le passage placentaire des hormones thyroïdiennes est également très lent en début de grossesse.

Il injecte de la thyroxine et de la triiodothyronine marquées à l'iode 131 (environ 5 microcuries) à des femmes enceintes qui doivent subir un avortement thérapeutique, injection faite après administration de 70 mg 3 fois par jour d'iodure de potassium, un jour avant le test et jusqu'à la fin du test, pour éviter la fixation thyroïdienne du radio-iode.

La concentration de l'I 131 organique est mesurée dans le sérum de la mère et du fœtus, à des intervalles qui varient de 14 h à 53 h après l'injection de l'hormone.

En ce qui concerne la thyroxine, le rapport des concentrations de radioactivité/mère (F/M) est en moyenne de 0,058 ; dans tous les cas, il est inférieur à 0,1 (tableau). Ce rapport ne montre aucune tendance à s'accroître avec l'âge de la grossesse, ici de la 11ème à la 10ème semaine, lorsque les radioactivités sont mesurées à des intervalles comparables après l'injection.

En ce qui concerne la triiodothyronine, la moyenne du rapport F/M est de 0,123, et dans chaque cas le rapport est supérieur à celui obtenu avec la thyroxine.

Aucun des tissus du fœtus ne contenait assez de radioactivité pour donner un comptage détectable ; mesurée dans le foie de quelques fœtus et dans le fœtus entier, après prélèvement de la thyroïde, la concentration de l'I 131 est plus élevée dans le sérum que celle donnée par le comptage in toto.

Cette absence d'une haute concentration de l'I 131 dans les tissus du fœtus exclut la possibilité que le taux bas du rapport F/M soit dû à une concentration sélective de thyroxine par les tissus du fœtus.

Cette expérimentation montre que dans la première moitié de la grossesse le passage de la thyroxine à travers le placenta est très lent, ou bien qu'un équilibre est atteint, tel que la concentration dans le sérum fœtal est beaucoup plus basse que dans le sérum maternel.

Cependant, la chromatographie de l'I 131 organique n'a pas été faite pour le fœtus ; ainsi une certaine fraction n'est peut-être constituée que de composés iodés autres que la thyroxine (cependant précipitables par l'acide trichloracétique), provenant de la dégradation de la thyroxine marquée chez la mère.

S'il en est ainsi, le passage de la thyroxine est encore plus lent que ne le suggèrent ces résultats.

	Date de la grossesse (sem.)	Nombre heures après Injec.	Concentration I 131 organ. fœtal maternelle	Concentration I 131 foie fœtus sérum fœtus	Concentration I 131 fœtus sérum
Thyroxine marquée	11	41	0,037	0,22	0,22
	12	25	0,039		
	13	23	0,066	0,75	
	15	36	0,091		
	16	22	0,068		
	16	18	0,060		
	17	14	0,020	1,13	
	18	53	0,072	0,66	
T3 marquée	12	24	0,092		
	15	18	0,102		
	15	15	0,174		
Hormone naturelle	12	20	0,048	0,51	0,06
	25-26	0 j.	0,060	0,23	

D'après MYANT (1958, 174)

Tableau

Concentration de l'iode organique 131 dans les sérums maternel et fœtal, et dans la totalité des tissus du fœtus, après injection à la mère de thyroxine, triiodothyronine ou d'hormone thyroïdienne, marquées.

II - GRUMBACH et WERNER (1956, 91) reprennent le même type d'expérimentation chez la femme à terme, et montrent que le taux de transfert de la thyroxine est également très lent en fin de grossesse.

Une dose de 10 à 15 microcuries de 1 thyroxine marquée à l'I 131 ou de 1 triiodothyronine, a été administrée par voie IV à 15 femmes enceintes, à des intervalles variant de 10 minutes à 169 heures avant une délivrance spontanée, ou avant une césarienne pour 3 d'entre elles ; les thyroïdes maternelle et fœtale ont été bloquées préalablement par l'administration d'iode organique à la mère, de sorte qu'il ne peut y avoir de sécrétion hormonale chez la mère ou le fœtus. Le sang de l'enfant est prélevé de la veine ombilicale.

Dans cette expérimentation, la chute progressive du rapport du SPI mère/fœtus (tableau) est attribuable au transfert croissant des hormones marquées à travers le placenta.

L'analyse chimique a montré que l'iode 131 retrouvé dans le sérum fœtal est incorporé pour sa plus grande partie dans l'hormone injectée ; cependant l'identification chromatographique n'ayant pas été faite, il est possible qu'une fraction de l'iode hormonal fœtal ne soit composé que de métabolites de la thyroxine ou de la triiodothyronine ; cependant, ces résultats impliquent qu'une quantité significative d'hormone thyroïdienne peut traverser le placenta à terme, dans le sens mère-fœtus.

Le taux de transfert de la mère au fœtus est très lent ; il n'apparaît ici à un niveau appréciable qu'à la 18ème h après l'administration de l'hormone ; d'autre part, les données sont incomplètes : en particulier l'équilibre hormonal est-il atteint entre les circulations maternelle et fœtale à la 169ème h ? Et si cet équilibre est atteint, il faut noter qu'au 7ème jour la concentration en thyroxine marquée, du sérum, est encore 2 fois plus élevée dans le sang de la mère que dans le sang du fœtus.

Quant au passage plus rapide de la T3, GRUMBACH et WERNER invoquent également la liaison moins stable de la T3 aux protéines plasmatiques. Le rapport du SPI I 131 M/F décroît plus rapidement ; comparer en particulier la 7ème et la 8ème heure.

Si nous examinons les tableaux de MYANT et celui de GRUMBACH et WERNER, nous constatons :

- certes le passage de la T3 est plus rapide
- mais à la 16ème h (T3) et à la 18ème h (T4), les rapports sont semblables
- alors que le rapport M/F T4 continue à décroître dans les deux expérimentations
- le rapport M/F T3 remonte de la 10ème à la 16ème h (GRUMBACH), le rapport F/M T3 diminue de la 15ème à la 24ème h (MYANT), ce qui est équivalent.

Se posent les questions :

- Le transfert de la T3 se ralentit-il après un début plus rapide ?
- Le fœtus métabolise-t-il plus rapidement la T3 que sa mère ?

	Nombre d'heures avant la délivrance où l'injection de T4 I 131 est faite	Rapport SPI I 131 mère/fœtus au moment de l'accouchement
1	2,0	12,6
2	2,2	44,1
3	2,0	39,5
4	7,2	10,9
5	8,3	22,0
6	8,5	15,7
7	10,8	7,7
8	70,7	3,1
9	169,0	2,1
	Nombre d'heures avant la délivrance où l'injection de T3 I 131 est faite	
1	0,16	224,2
2	7,5	9,9
3	8,8	9,7
4	10,7	5,5
5	10,8	4,7
6	16,3	7,2

D'après GRUMBACH (1956, 91)

Tableau

III - KEARNS et HUTSON (1963, 134 bis) injectent une certaine dose de T4 et de T3 marquées à des femmes sur le point d'accoucher, de 2 à 8 h avant la délivrance :

Ils retrouvent dans le sang du cordon, environ :

- Pour la T4 levogyre : 5 % de la dose injectée
- Pour la T4 dextrogyre : 9 % de la dose injectée
- Pour la T3 levogyre et dextrogyre : 25 % de la dose injectée

Par contre, l'I 131 injecté à l'état d'iodure se retrouve à un taux identique dans les sérums maternel et foetal.

IV - RAITI et Coll. (1967, 205 bis) étudient le transfert placentaire de la T3 sur l'action suppressive de la sécrétion de la TSH foetale, la suppression de cette sécrétion entraînant une chute du taux sérique de la T4.

Huit femmes enceintes reçoivent 150, 200 ou 300 μ g de T3 par jour, pendant une durée de 3 à 10 semaines avant l'accouchement.

Chez les femmes qui ont reçu 300 μ g de T3, l'iode hormonal déterminé à terme varie de 0,9 à 4,0 μ g %, avec une moyenne de 3 μ g % ; il y a donc évidence d'une action suppressive sur la sécrétion de TSH maternelle (le taux de T4, chez 9 femmes enceintes euthyroïdiennes à terme, soumises à aucune thérapeutique, est en moyenne : 6,9 μ g % ; écart : 5,0 - 8,9 μ g %).

Par contre, ce n'est que chez 5 des 8 enfants de ces femmes que l'on observe une chute du taux de T4 au dessous de 5 μ g (le taux de T4, chez le fœtus à terme, dont la mère n'a reçu aucune thérapeutique thyroïdienne, est en moyenne : 6,1 μ g %, avec pour écart : 3,6 - 7,8 μ g %).

Dose de T3 µ/24 h		Durée de la thérapeutique (semaines)	Sang maternel à terme T4 µ %	Sang du cordon T4 µ %
150	1	3	5,2	7,3
200	2	3	4,4	5,2
	3	3	4,6	5,1
	4	4	9,5	3,1
	5	6	5,7	5,4
300	6	10	3,7	3,9
	7	6	4,8	4,0
	8	5	9,8	3,3
	9	4	1,8	2,6
	10	4	0,9	6,5
	11	4	4,1	7,0
	12	3	2,4	4,1
	13	3	3,9	6,2
	14	7	1,0	4,8

D'après RAITI et Coll. (1967, 205 bis)

Tableau

Chez 3 des enfants dont la mère a reçu 300 μ g de T3 par jour, le taux de T4, à terme, est identique aux taux chez les enfants-contrôle ; et ceci est en contraste avec l'action suppressive de la sécrétion de TSH obtenue chez les mères de ces enfants.

Parmi les 4 femmes qui n'ont reçu que 200 μ g par jour, le taux de l'iode hormonal s'est moins abaissé ; chez une seule, il atteint 2,5 μ g %, et chez l'enfant 3,1 μ g %.

Pour les 3 autres couples mère-enfant, le taux de T4 est sensiblement identique aux valeurs trouvées chez les sujets-contrôle.

Quant à l'enfant dont la mère n'a reçu que 150 μ g de T3, son taux de T4 de 7,3 μ g % montre qu'il n'y a eu aucune action suppressive de la sécrétion fœtale de TSH ; il ne s'est donc produit aucun transfert placentaire de T3, pour cette dose.

L'auteur conclut :

- Si l'on donne 300 μ g de T3 à la mère, dans 90 % des cas se produit une suppression partielle de la sécrétion fœtale de TSH, donc un transfert placentaire.

L'analyse des résultats montre qu'il y a des variations individuelles

- . soit dans le transfert placentaire de l'hormone,
- . soit dans la sensibilité de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien du fœtus.

- Lorsqu'il s'agit de doses inférieures à 300 μ g (300 μ g de T3 par jour correspondant à une sécrétion hormonale de 3 à 5 fois plus forte que la sécrétion hormonale physiologique), il se produit un transfert très variable, et le plus souvent insignifiant, de la triiodothyronine.

V - FISCHER (1964, 75), après administration de doses croissantes de T4, de 500 à 8000 μ , à des intervalles de temps variables avant l'accouchement, détermine les valeurs du BEI et du resin-test (T3 U), chez la mère au moment de l'accouchement, et chez le fœtus à terme en prélevant du sang du cordon (tableau)

	Thyroxine dose μ	Thyroxine temps de diffusion heures	BEI μ 100 ml				T3 I 131 resin-test%			
			Maternel			Enfant cordon	Maternel			Enfant cordon
			0 h	1 h	Déliv.		0 h	1 h	Dél.	
1	500	12,5			5,2	4,2	20	30	25	32
2	1500	33	7,6	23,0	11,3	8,8	26	30	20	36
3	2000	3,5	6,6	24,0	19,0	6,8	23	40	26	20
4	2000	24	6,4	10,3	14,1	5,0	20	35	25	20
5	4000	3,5	5,0		33,2	3,4	24		53	33
6	4000	4	9,0	40,6	39,6	8,4	26	66	50	44
7	4000	7	3,0	23,2	22,4	6,0	27	64	39	29
8	4000	8	7,1	42,2	24,5	7,4	26	49	37	25
9	4000	9	9,2	37,2	36,0	12,6	31	64	52	38
10	8000	3	6,6	60,0	57,4	9,0	22	71	65	33
11	8000	4	5,1	47,0	52,5	12,0	18	60	64	49
12	8000	7	7,4	42,6	42,0	9,9	20	66	56	35
13	8000	52	6,2	77,0	43,0	19,6	22	73	59	56

Selon FISCHER (1964, 75)
Tableau

BEI et resin-test chez la mère, à terme et au moment de la délivrance, et chez le nouveau-né, après administration de doses croissantes de thyroxine.

BEI et T3 U chez le nouveau-né augmentent progressivement avec la charge maternelle en thyroxine et avec le temps de diffusion, mais cette augmentation reste très inférieure à celle qui se produit chez la mère ; le BEI n'atteint chez l'enfant une valeur hyperthyroïdienne que pour une dose maternelle de 8000 γ ; T3 U n'atteignant cette valeur hyperthyroïdienne que pour un seul enfant, et après une diffusion de 52 h. Ce cas est également le seul exemple d'atteinte d'équilibre de T3 U entre les sérums maternel et fœtal.

Cette constatation d'un taux de BEI et de T3 U relativement bas chez le fœtus à terme, la mère ayant reçu de grosses doses de thyroxine, prouve, selon l'auteur, que le placenta à terme est relativement imperméable à la thyroxine.

Or, cette imperméabilité existe en dépit de la progressive saturation de la TBG maternelle et d'une augmentation présumée du taux de thyroxine libre suggérée par l'augmentation des valeurs de T3 U.

Ainsi, à l'inhibition du transfert de la thyroxine vers le fœtus, en raison de l'accroissement de la TBG maternelle, s'ajouterait une imperméabilité inhérente du placenta à la thyroxine, prouvée par la lenteur avec laquelle est atteint un équilibre mère-fœtus, malgré l'élévation du taux maternel de T4 libre.

Il n'y a pas de libre diffusion de la thyroxine libre à travers le placenta.

En effet, si le transfert placentaire de la thyroxine augmente avec la dose, la clearance placentaire reste constante entre 10 et 20 ml par heure.

Pour une même dose de thyroxine et pour un temps de diffusion semblable, la clearance ne varie pas plus que du simple au double.

Enfin, la valeur relativement élevée de T3 U chez le fœtus à terme, comparée aux valeurs maternelles, suggère que le gradient de la thyroxine au terme de la gestation humaine s'établit normalement dans le sens fœtus-mère.

L'expérience clinique par contre est contradictoire, certains auteurs ont observé effectivement des cas de myxœdème maternel améliorés par la gestation (KEYNES 1952, 132 ; ZONDEK 1960, 271).

Ce n'est pas l'avis de HODGES (1952, 120), qui présente le cas d'une femme myxœdémateuse ; celle-ci a eu 6 enfants et n'a été améliorée durant aucune de ses grossesses.

	Thyroxine dose μg	Thyroxine temps de diffusion heures	BEI maternel à T $\frac{1}{2}$ μg %	T3 U mater- nel à T $\frac{1}{2}$ %	Taux de trans- fert de thyro- xine μg / h	Clea- rance placen- taire de la thyro- xine ml de plasma par h
1	500	12,5		20	0	0
2	1500	33	10,0	29	1,9	12,3
3	2000	3,5	16,4	36	6,5	25,6
4	2000	24	9,9	30	1,1	7,2
Moy.	2000		13,2	33	3,0	16,4
5	4000	3,5			0	0
6	4000	4	31,2	61	13,6	20,3
7	4000	7	19,1	54	3,4	11,9
8	4000	0	27,6	44	6,6	15,9
9	4000	9	27,5	59	10,0	23,6
Moy.	4000		26,4	59	6,6	13,2
10	8000	3	54,0	70	14,6	17,9
11	8000	4	43,9	67	17,9	26,5
12	8000	7	35,0	62	10,2	10,9
Moy.	8000		43,9	66	14,2	21,1

Tableau

D'après FISCHER (1964, 75).

CONCLUSION

Les taux de thyroxine libre de part et d'autre du placenta sont déterminés par :

- La relative capacité de transport des TBG maternelle et foetale
- Par le taux de sécrétion des hormones thyroïdiennes chez la mère et chez le fœtus
- Par leur taux d'utilisation respectif.

Selon FRENCH (1964, 74), le plus important de ces facteurs est la capacité de transport de la TBG.

Inférieure de 30 % à 40 % à celle de sa mère, avec un BEI identique ou inférieur de 15 à 20 %, cela implique un taux de thyroxine libre plus élevé chez le fœtus que chez la mère (les mesures directes de la thyroxine libre donnent des résultats variables selon les auteurs).

Aussi, s'il s'établit un transfert de la thyroxine à travers le placenta, il s'établit dans le sens fœtus-mère, lorsque enfant et mère sont euthyroïdiens.

Toutefois, un flux net positif peut se produire de la mère vers le fœtus, lorsque le taux de thyroxine libre demeure plus bas dans le sang foetal, mais il reste faible, ce que prouvent amplement les stigmates de l'hypothyroïdie congénitale des fœtus athyréotiques et les expérimentations que nous venons de voir.

Ces données imposent la notion d'une relative imperméabilité du placenta à la thyroxine libre.

Il n'est pas surprenant dans ces conditions (FRENCH) que la thyroxine maternelle ne suffise pas à éviter l'hypothyroïdie chez le fœtus athyréotique ; il ne le sera pas de constater une hypothyroïdie chez les fœtus dont la mère reçoit de l'iode ou des A.T.S.

Malheureusement, le système maternel de feed-back hypophyso-thyroïdien ne peut répondre qu'aux besoins maternels et reste insensible aux besoins du fœtus (FRENCH).

Cependant, nous savons que des doses importantes de l'ordre de 180 cg d'extraits thyroïdiens, de 1400 % de T4, prescrites à la mère, permettent un développement normal d'un fœtus athyréotique. Il est possible que le placenta ait un seuil pour la concentration de thyroxine maternelle au dessous duquel le transfert ne peut éventuellement se produire que dans le sens fœtus-mère.

De même pour la T3, si le passage transplacentaire se fait plus rapidement, il ne se produit à un taux appréciable que pour des doses élevées administrées à la mère.

Si le placenta humain est capable de transférer des taux significatifs d'hormone thyroïdienne, le passage est lent ; la clinique et le laboratoire font la preuve que la quantité de thyroxine transférée est impuissante à compenser une insuffisance thyroïdienne fœtale, lorsque la thyroxinémie maternelle est à un taux physiologique.

II - PASSAGE T.S.H.

La TSH ne traverse pas la barrière placentaire.

Ce fait a été très clairement établi par une expérimentation animale étendue et par la clinique.

En effet, l'ablation de la thyroïde chez un animal gestant, ou l'hypothyroïdie chez la femme enceinte, qui entraînent une hypersecrétion de TSH, n'induisent pas la formation d'un goître chez le fœtus.

D'autre part, la thyroïde fœtale ne diffère pas en poids, et ne présente aucun signe de stimulation lorsqu'il est administré de la TSH à la mère, que celle-ci soit ou non thyroïdectomisée.

Enfin, la TSH maternelle n'est pas nécessaire au développement de la thyroïde fœtale ; la progéniture de femelles gestantes hypophysectomisées développe une thyroïde normale.

Nous avons déjà vu que la thyroïde du fœtus est sous la dépendance de sa propre TSH.

III - TRANSFERT PLACENTAIRE DE L'IODE

L'iode traverse le placenta

1°) KEARNS et HUTSON (1963, 134 bis) ont injecté de l'I 131 à l'état d'iodure à des femmes sur le point d'accoucher, de 2 à 8 heures avant la délivrance. L'iode 131 est retrouvé à un taux identique dans les sérums maternels et fœtaux.

Sur le mécanisme du transfert de l'iode, nous ne savons rien.

LOGOTHELOPOULOS (1956, 141) a montré que le thiocyanate et le perchlorate, qui bloquent la captation thyroïdienne de l'iode, bloquent également le passage transplacentaire de l'iode chez le cobaye.

Selon FISHER (75), le blocage du transfert placentaire de l'iode par les drogues qui en bloquent la fixation thyroïdienne, implique que le transfert de l'iode requiert un processus énergétique.

2°) Possibilité de goître fœtal par surcharge iodée

Lorsque l'iode est absorbé par la mère en quantités supraphysiologiques, l'iode parvient au fœtus également en quantités supraphysiologiques et peut déterminer chez lui goître et hypothyroïdie. Ce fait est connu depuis longtemps des bergers : une quantité excessive d'iode dans la nourriture des brebis peut être à l'origine de goître asphyxique chez les agneaux à la naissance (FRENCH, 74).

Le goître et l'hypothyroïdie causés par un excès d'iode dans l'organisme sont connus depuis peu.

Il semble que les premiers cas décrits l'aient précisément été chez le fœtus.

On retrouve dans la littérature anglo-saxonne et américaine de nombreux exemples ; nous en citerons quelques uns.

PARMELEE (1946, 261) a rapporté les trois premiers cas de goître sporadique observés dans la région de Chicago, et signale que les mères avaient toutes les trois absorbé de l'iode durant leur grossesse.

SCHIFFERIN (1951, 236) rapporte que dans tous les cas de goître sporadique fœtal observés aux U.S.A. jusqu'alors, la mère avait reçu comme expectorants des composés iodés.

La drogue la plus souvent incriminée est l'iodure de potassium (I.K.), prescrit pour asthme.

SHAVAR (1950, 226) cite trois cas de goîtres néo-nataux. Deux des enfants moururent en état de détresse respiratoire. A l'autopsie, les thyroïdes pèsent 44 et 50 grammes (poids normal : 1 g environ).

Les mères prenaient 1 à 2 g de I.K. par jour.

GALINA (1962, 95) rapporte deux cas :

1er cas : malgré une trachéotomie, l'enfant né avec un goître énorme, décède en état de détresse respiratoire à la 48ème heure.

A l'autopsie, la thyroïde pèse 60 g. Il existe des prolongements rétro-pharyngiens.

La mère avait absorbé un total de I.K. de 234 g, pris à partir du 3ème mois.

2ème cas : l'enfant meurt à la 18ème minute, malgré la réanimation.

A l'autopsie, poids de la glande : 30 g ; il existe un véritable encerclement de la trachée.

La mère avait absorbé une dose de 324 g de I.K.

MORGANS et TROTTER (1959, 177) citent le cas d'un enfant né avec goître entraînant dyspnée et cyanose ; le goître disparaît en 6 mois, mais apparaissent des signes d'hypothyroïdie.

La mère prenait pour un asthme depuis plusieurs années, et n'avait pas cessé durant sa grossesse, 2 paquets de poudre de "Felsol" par jour. Cette poudre de "Felsol" contient de l'iodopyrine (0,012 mg d'iode par paquet et 0,010 mg de phénazone) ; elle était depuis plusieurs années connue pour éventuellement être la cause de goître chez les asthmatiques ; la mère de l'enfant était en effet porteuse d'un goître depuis longtemps.

ANDERSON (1961, 1) rapporte le cas de 2 jumeaux nés avec un goître compatible avec la fonction respiratoire.

Le deuxième jumeau décède quelques heures après la naissance pour une cause autre. A l'autopsie, la glande pèse 10 g.

La mère avait pris 3 à 5 paquets de poudre de "Felsol" par jour durant toute sa grossesse, soit environ 19,8 g d'iode.

BONGIOVANI (1956, 13) rapporte, lui, un cas de goître chez un fœtus dont la mère, 26 ans, avait été traitée pour une possible hyperthyroïdie par 1 g de I.K. dès le 2ème mois de sa grossesse, jusqu'au terme.

Qu'un excès d'iode dans l'organisme puisse causer un goître, voire une hypothyroïdie, a paru à priori un paradoxe aux premiers auteurs, tant depuis 150 ans on vivait sur la notion que la carence iodée constituait la plus grande cause d'hypothyroïdie et de goître congénitaux.

Pour comprendre ce qui se passe chez le fœtus, il nous faut remonter à l'adulte. Étant donné la gravité du goître par surcharge iodée chez le fœtus, qui peut entraîner la mort par asphyxie dans les minutes ou les heures qui suivent la naissance, nous nous étendrons sur ce sujet.

Nous savons maintenant qu'une saturation iodée de l'organisme, si dans l'immense majorité des cas elle ne détermine aucun trouble de la fonction thyroïdienne, ainsi que nous l'avons vu, l'absence de souffrance thyroïdienne chez les innombrables malades traités par des doses considérables de composés iodés pour athérosclérose, gomme syphilitique, mycose, psoriasis, elle est capable de déterminer dans quelques cas, sans que nous sachions pourquoi, une hypothyroïdie avec ou sans goître, un goître sans hyperthyroïdie, ou une hyperthyroïdie.

Le goître et l'hypothyroïdie par surcharge iodée s'accompagnent d'une élévation du taux de l'iode hormonal, qui peut atteindre des taux considérables : plusieurs millions de μ % (SAVOIE, 1963, 270), dans le cas d'administration lipidolée pour exploration radiologique ou en injection IM dans le cas de la prise buccale de divers composés iodés organiques. Le taux de PBI reste à des valeurs moins élevées, 10, 20, 25 μ % lorsqu'il ne s'agit que d'iodures.

La surcharge iodée détermine un trouble de l'hormonogénèse.

OPPENHEIMER et Mc PHERSON (1961) ont bien établi la preuve du rôle de l'iode, et le caractère transitoire du trouble, en montrant la disparition du goître après suppression de la médication iodée. Il se produirait un trouble acquis de l'hormonogénèse, apparenté au type I de Stanbury, congénital, caractérisé par le défaut d'oxydation de l'iodure concentré par la thyroïde.

Ce qui reste énigmatique, c'est le très petit nombre de malades atteints de cette maladie -moins d'une trentaine d'observations- par rapport aux très nombreux malades soumis à des thérapeutiques intensives et prolongées par les composés iodés les plus divers ; habituellement, l'exploration par l'iode 131 ne révèle qu'une "saturation", ou plus exactement l'absence de concentration d'iode par la thyroïde, et qui n'est accompagnée d'aucun signe clinique de souffrance thyroïdienne, alors que dans les troubles par surcharge, la thyroïde conserve le pouvoir de concentrer l'iode (SAVOIE).

Nous verrons ultérieurement pour quelles raisons cette anomalie pourrait être plus fréquente chez le fœtus.

IV - TRANSFERT PLACENTAIRE DES ANTITHYROÏDIENS DE SYNTHÈSE

Nous n'envisagerons ici le passage placentaire des ATS que chez l'animal.

GOLDSMITH (1945, 92), HUGHES (1944, 107) chez le rat, SCHULTZE (1945, 225) chez la chèvre, KAUFFMANN (1940, 131) chez la souris, FREIESLEBEN et KJERULJENSEN (1947, 76), ALBRIEUX (1946, 3) et WEBSTER (1940, 250) chez le cobaye, montrent que les ATS donnés à la mère provoquent une hyperplasie thyroïdienne fœtale, laquelle disparaît rapidement après la naissance.

PETERSON (1952, 100), reprenant l'expérimentation chez le cobaye, nourrit 11 femelles gestantes de 25 mg de PTU pendant 30 jours. Il obtient chez le fœtus, au moment de la naissance, un goître : 2 090 mg rapporté à 100 g de poids d'animal, alors que la thyroïde des sujets contrôle ne pèse que 20 mg pour 100 g de poids. On ne peut qu'être frappé par cette énorme hyperplasie de la thyroïde fœtale.

Un effet que l'on retrouve avec une telle constance dans de nombreuses espèces animales (le lapin est moins sensible) laissait prévoir qu'il en serait de même pour le fœtus humain, c'est ce que nous verrons à propos du traitement par les ATS de l'hyperthyroïdie de la femme enceinte.

De nombreuses discussions se sont élevées concernant le mécanisme de cette goitrigénèse chez le fœtus.

Certains, montrant que l'hyperplasie thyroïdienne fœtale produite par l'administration d'ATS à la mère peut être réduite ou prévenue par l'administration concomitante d'hormone thyroïdienne, concluent que le danger pour le fœtus n'est pas le thiouracil en lui-même, mais la basse concentration de thyroxine dans les tissus maternels. C'est une discussion que nous retrouverons à propos du fœtus humain.

GOLDSMITH évoque, lui, comme autre cause possible, un taux élevé de TSH maternelle.

Nous avons précédemment montré que la TSH maternelle ne traverse pas le placenta ; le goître fœtal est donc bien la conséquence directe du transfert placentaire des antithyroïdiens, et sous la dépendance de la TSH fœtale.

GOLDSMITH et col., HUGHES et FREIESLEBEN montrent également que les ATS sont excrétés par le lait maternel, donnent un goître à la progéniture, et éventuellement une hypothyroïdie si l'allaitement est poursuivi.

V - PASSAGE PLACENTAIRE DU L.A.T.S.

La maladie de Basedow néonatale dûe au transfert placentaire du L.A.T.S. est, curieusement, une des preuves cliniques de l'existence de ce dernier.

Cette affection, dont 36 cas sont rapportés dans la littérature, survient chez des foetus dont la mère est, ou a été, basedowienne, mais qui présente encore les signes extra-thyroïdiens de la maladie : exophtalmie et/ou myxœdème pré-tibial.

L'enfant naît dans un état de maigreur impressionnante, souvent prématuré, mais présentant cependant des signes d'avance de maturation osseuse ; il souffre toujours d'une tachycardie importante ; il est exophtalme, et a parfois un petit goître.

En l'absence de diagnostic, qui prive l'enfant d'un traitement spécifique par le Lugol, le pronostic est entièrement dominé par l'éventuelle défaillance cardiaque, qui a été la raison directe du décès d'un certain nombre de ces enfants.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ce sujet, une étude complète que nous invitons à lire venant d'être faite par GILBERT DREYFUS et Col. ().

Nous savons que les immunoglobulines traversent le placenta, or le L.A.T.S. est un anticorps γ globuline de type 7S. Il a été retrouvé dans la quasi-totalité des cas, chez la mère et chez l'enfant, quand il a été recherché, ce qui a permis d'éliminer définitivement les autres hypothèses qui avaient été successivement émises, puis abandonnées :

1°) La TSH maternelle

- mais elle n'est pas en excès dans le Basedow
- elle ne traverse pas la barrière placentaire
- sa demi-vie : 35 minutes, est trop courte pour rendre compte d'une affection qui s'étend spontanément en 1 à 2 mois.

2°) Les hormones thyroïdiennes maternelles en excès pourraient franchir la barrière placentaire, mais la durée de leur demi-vie est également trop courte (T4 : 4 à 12 γ ; T3 : 2 à 6 γ), elles ne pourraient expliquer chez le foetus la présence d'un goître et d'une exophtalmie.

3°) Quant aux A.T.S. maternels, ils ont été accusés, par mécanisme de rebond, dès que l'enfant n'y est plus soumis, de créer chez lui une thyrotoxicose par l'intermédiaire de l'hyperthyroestimulinémie ; du moins peuvent-ils rendre compte du délai d'extériorisation des symptômes, lorsque la mère y est soumise, mais non pas être rendus responsables de l'affection.

Ainsi, la présence du L.A.T.S. explique de façon satisfaisante tous les cas de thyrotoxicose néonatale, quel que soit l'état de la mère au cours de la grossesse : hyper-, eu- ou hypothyroïdienne.

(272)
Nous reportons le lecteur au mémoire déjà cité, en ce qui concerne le traitement de l'enfant, mais dans le dernier chapitre de notre travail nous étudierons le métabolisme thyroïdien au cours de la 1ère semaine de la vie ; il est nécessaire d'en connaître les particularités pour faire le diagnostic biologique des dysthyroïdies du nouveau-né.

ROLE DES GLANDES MAMMAIRES
DANS LE METABOLISME THYROIDIEN

A - Nous envisagerons d'abord l'expérimentation animale concernant le passage de l'iode et des hormones thyroïdiennes dans le lait.

1°) Il est connu depuis longtemps que l'iode administré chez un animal en période de lactation apparaît dans le lait.

Le premier travail a été fait par ELMER en 1937.

Depuis, d'amples confirmations que la glande mammaire secrète l'iode ont été obtenues grâce à l'expérimentation permise par le radio-iode :

- Chez le lapin (WRIGHT, 1955, 266, BROWN, GRANT, 1956, 21) ;
- Chez la souris (RUGH, 1961, 213) ;
- Chez la chèvre (WRIGHT) ;
- Chez le chien (VAN MIDDLEWORTH, 1953, 251) ;
- Chez le rat (POTTER, 1956, 195).

Chez le rat, 24 heures après injection d'une dose unique de radioiode, on constate que 15 à 49 % de la radioactivité sont retrouvés dans la glande mammaire et dans le lait soutiré ; à la 24ème heure, la quantité fixée dans la thyroïde maternelle n'excède pas 2 % (normalement 6 à 8 %).

RUGH chez la souris, et BROWN-GRANT chez le lapin, obtiennent des résultats semblables.

2°) Sous quelle forme l'iode est-il secrété dans le lait ?

- Principalement sous forme d'iodure inorganique, chez la chèvre, le lapin, la souris et chez la femme.
- Chez le chien, 30 à 60 % de l'iode est retrouvé fixé aux protéines (VAN MIDDLESWORTH, 249, 251).
- Chez le rat, BROWN-GRANT (1958, 21) montre, par l'analyse chromatographique, que les composés protéiques iodés retrouvés dans le lait sont en majeure partie des monoiodotyrosines ; une petite quantité de diiodotyrosine est également retrouvée, mais il n'existe aucune trace de thyroxine.

POTTER, reprenant l'expérimentation chez le rat, montre que 5 à 6,5 % de la radioactivité iodée injectée se retrouve sous forme de diiodotyrosine, 46 à 68 % sous forme de monoiodotyrosine, et 17 à 41 % sous une forme inorganique.

3°) Par quel mécanisme l'iode passe-t-il dans le lait (chez la rate) ?

A la 24ème heure, le rapport élevé des radioactivités (iode total) du lait et du plasma (L/P) = 34 à 46 (7 dosages), suggère que la glande mammaire secrète l'iode de manière active (POTTER, 195).

En effet, si l'on donne aux rates du propyl-thiouracil, qui bloque l'organification de l'iode, on constate :

1 - Qu'il n'existe plus que très peu d'iode organique dans le lait ;

2 - Que le rapport iodure marqué L/P passe d'une moyenne de 6,5 à une moyenne de 24.

Le perchlorate, qui inhibe à la fois la concentration et l'organification de l'iode par la thyroïde, déprime également ces deux fonctions du tissu mammaire en activité chez le rat.

Dans une autre expérience, l'auteur donne aux rates, 30 minutes après une injection intra-péritonéale de propyl-thiouracil (50 mg) une certaine quantité d'iodure marqué ; à la 3ème heure après l'injection d'iode ^{131} I, la concentration dans le lait est 10 fois supérieure à celle du plasma pendant cet intervalle.

Ces résultats impliquent que, même si l'iode dans le lait stocké n'est pas en équilibre instantané avec celui du plasma, l'iode retrouvé dans le lait doit avoir été secrété contre un gradient de concentration plasma-lait ; la sécrétion de l'iode dans le lait, du moins chez la rate, se fait selon un processus actif.

4°) Passage de la thyroxine et de la triiodotyronine dans le lait (chez la rate)

Après avoir injecté à 8 rates, par voie intra-péritonéale, de 1 à 25 μ g de thyroxine marquée par de l'I ^{131} I (34 à 213 microcuries), des échantillons de lait sont prélevés à la 6ème et à la 24ème heures et chromatographiés. Les résultats sont :

- Le pourcentage de la radioactivité plasmatique retrouvée sous forme de thyroxine est de 80 à 96 % ;

- Dans le lait, 29 à 65 % seulement de la radioactivité existent sous forme de thyroxine ; le reste de la radioactivité ne marquant que des iodures provient vraisemblablement du catabolisme de la thyroxine marquée injectée.

D'autre part, la concentration de la thyroxine dans le lait est de 1/10 à 1/4 de celle du plasma ; la fixation par les glandes mammaires de la thyroxine marquée injectée est, à la 24ème heure de 0,5 à 5 % de la dose injectée, alors que la fixation de l'iodure est plusieurs fois supérieure, ce qui paraît indiquer qu'il n'y a pas de mécanisme pour un transport actif de la thyroxine dans le lait comme il y en a un pour l'iode.

L'expérience similaire a été faite avec la triiodotyronine marquée. La proportion de T3 retrouvée dans le lait et dans les glandes

mammaires est comparable à celle de la T4. Mais, contrairement à la thyroxine, les valeurs des rapports de la T3 marquée, lait sur plasma, sont considérablement plus élevées que pour la thyroxine. Si cela implique que la concentration de la triiodothyronine peut être plus élevée dans le lait que dans le plasma, l'auteur ne conclut pas qu'il existe un mécanisme de sécrétion active de la triiodothyronine dans le lait ; il est possible que l'élévation du rapport L/P ne soit que la conséquence de la disparition rapide du plasma de la T3, et que le lait alvéolaire ne soit pas en équilibre direct avec le plasma.

Ainsi, l'utilisation de l'iode par la glande mammaire chez la rate distingue deux processus :

1 - Sécrétion active de l'iodure dans le lait ;

2 - Un certain degré, chez la rate, d'incorporation de cet iode dans des protéines.

C'est le premier de ces deux processus qui est déterminant quant à la présence de l'iode dans le lait, puisque, lorsque l'organification de l'iodure est bloquée par le propyl-thiouracil, le processus de captation de l'iode permet de maintenir un haut degré de sécrétion et d'élever considérablement le rapport L/P. Quand la sécrétion est bloquée par le perchlorate, ou quand sécrétion et organification sont bloquées par le thyocyanate, le rapport L/P, de même que les fixations mammaire et thyroïdienne, sont réduits de façon très importante.

De 6 espèces étudiées (y compris la femme ; MILLER, 1955, 170), le lait ne contient des protéines iodées que chez le chien et le rat.

Enfin, si la thyroxine injectée est retrouvée dans le lait, ce n'est pas grâce à un mécanisme actif, et peut-être même n'y est-elle aucunement sécrétée aux taux physiologiques.

5°) IINO (1961, 125), lui, montre que la fixation thyroïdienne de l'I 131, qui est constante chez le rat durant toute la gestation (durée : 21 jours), chute soudainement de 50 % au 20ème jour.

Or, cette chute, qui coïncide avec une concomitante fixation de l'I 131 par les glandes mammaires, persiste pendant la durée de la lactation.

Jours du post-partum	Nombre de petits	Pourcentage de la dose administrée retrouvée à la 4ème h dans		
		Thyroïde maternelle	Glandes mammaires maternelles	Thyroïde de la progéniture
7	3	12,4	12,6	0,04
10	6	6,8	14,7	0,08
13	5	9,9	34,0	0,13
13	3	7,6	33,7	0,20
20	5	9,6	21,2	0,99
49	6	14,5	15,6	0,10
4*	0	26,1	0,92	-

* Ce rat a dévoré sa progéniture peu de temps après la délivrance.

L'auteur constate que les glandes mammaires en activité fixent à la 4ème heure une fraction considérablement plus élevée que la thyroïde, jusqu'à 4 fois supérieure dans un cas.

BROWN-GRANT (1956, 21) a en outre montré qu'il existe une sécrétion thyroïdienne accélérée durant la dernière semaine de gestation chez la lapine et durant la période de lactation.

L'iode est retrouvé sous forme d'iodures inorganiques.

B - Chez la femme

Il existe également une diminution de la fixation thyroïdienne au cours du post-partum ; mais il faut rappeler son accroissement durant la grossesse.

- 119 -

Selon HALNAN (1958, 105), cette diminution de la fixation thyroïdienne est sans rapport avec la lactation. L'abaissement est du même ordre de grandeur que la femme allaite ou non. Le rapport cou/cuisse I 132 est revenu à la normale à la 6ème semaine du post-partum.

Quoiqu'il en soit, la sécrétion de l'iode dans le lait atteint des pourcentages élevés ; il se produit une véritable déviation de l'iode dans le lait.

Cette soudaine compétition pour l'iode avec la glande mammaire (IINO, 1961, 125) obligerait la thyroïde à accroître son activité pour préserver un taux normal des hormones circulantes.

La carence iodée pourrait ainsi être l'étiologie de la relative fréquence des goîtres chez la femme durant la période de lactation (IINO).

C - DANGER DU RADIOIODE A DOSES DIAGNOSTIQUES DURANT LA PERIODE DE LACTATION

NUNBERGER (1952, 182 bis) rapporte le cas de deux enfants nourris par leur mère. Celles-ci ont reçu des doses traceuses de radio-iode à titre diagnostique. L'auteur montre :

1 - La présence dans le lait de l'iode 131 ;

2 - La concentration de l'iode radioactif dans le lait est à un taux suffisamment élevé pour permettre une captation par la thyroïde de l'enfant ;

3 - La quantité captée par l'enfant est suffisante pour être nocive.

Un cas :

Une jeune femme de 33 ans reçoit 100 microcuries d'iode 131 alors qu'elle nourrit un enfant de 4 mois.

A la 24ème heure, les mesures donnent :

Fixation thyroïdienne chez la mère : 34 % ;

Fixation thyroïdienne chez le bébé : 5 % ;

Concentration d'I 131 dans le lait : 0,002 microcurie/ml.

L'allaitement est poursuivi, et on apprécie les fixations thyroïdiennes de la mère et de l'enfant pendant plusieurs jours :

Nombre de jours après l'administration de la dose traceuse (100 μ Ci)	Fixation thyroïdienne	
	Mère	Enfant
1	34 %	5 %
3	24	2
4	23	3
5	21	4
6	20	5
7	21	3
10	15	2

D'après NUNBERGER (1952, 182 bis).

Evolution de la fixation thyroïdienne de la mère et de son enfant nourri au sein après absorption d'une dose de 100 microcuries d'I 131 par la mère.

La fixation irrégulière chez l'enfant est vraisemblablement en rapport avec l'irrégularité des tétées par rapport aux mesures.

Le 2ème cas est semblable dans ses données.

A la 24ème heure, la détection révèle :

Fixation thyroïdienne chez la mère : 18 % ;

Fixation thyroïdienne chez l'enfant : 6 % ;

Concentration radioactive du lait : 0,0013 microcurie/ml.

Deux mois plus tard, le test doit être répété ; on donne à la mère une nouvelle dose de 100 microcuries ; l'allaitement avait été supprimé peu de temps auparavant, aussi la quantité de lait excrété a diminué progressivement ; néanmoins, on a pu mesurer la concentration radioactive de celui-ci pendant plusieurs jours :

Temps écoulé depuis l'administration de 100 μ Ci d'I 131	Fixation thyroïdienne de la mère	Concentration radio- active du lait (μ Ci/ml)
3 heures	24 %	0,035
6 "	29	0,039
9 "	36	0,033
12 "	36	0,028
24 "	36	0,009
32 "		0,003
2 jours	32	0,008
3 "	29	0,004
4 "	26	0,001
5 "	24	0,005
7 "	20	

D'après NUNBERGER (1952, 182 bis).

Evolution de la fixation thyroïdienne de la mère et de la concentration radioactive du lait après absorption d'une dose de 100 microcuries d'I 131 par la mère.

Le maximum de concentration du radioiode dans le lait maternel est obtenu à la 6ème heure, alors que le maximum de fixation thyroïdienne chez la mère ne survient environ que vers la 10ème heure.

Ces deux cas illustrent le passage de l'iode radioactif dans le lait. L'auteur conclut : si une femme en période de lactation doit recevoir du radioiode à titre diagnostique, il est préférable pour l'enfant d'arrêter l'allaitement ; a fortiori s'il s'agit de doses thérapeutiques.

Enfin, si l'on étudie le second cas, on constate que la fixation thyroïdienne avait été une première fois de 18 % à la 24ème heure, et la seconde fois de 36 %. Cette différence peut éventuellement s'expliquer par la diminution de la sécrétion lactée au cours du 2ème test, qui a diminué d'autant la soustraction iodée, et permis une plus forte fixation thyroïdienne.

MILLER (1955, 170) rapporte un cas semblable, celui d'une femme de 23 ans, qui reçoit une dose de radioiode de 29,5 microcuries. Apprenant alors qu'elle nourrit son enfant de 4 mois, l'allaitement est arrêté. Le lait est extrait et la concentration radioactive mesurée dans le lait et dans le plasma :

Nombre d'H après l'in- gestion	Fixation thyroï- dienne	Volume de lait	Concentration radioactive en % de la dose ingérée par litre		Fraction iodure % par litre	Fraction précipi- table % par litre
			de lait	de plasma		
4	33 %					
10		102	24,5		20,8	1,10
19		38	12,9		10,9	1,70
24	52 %	70	11,2			
35		82	6,5			
44		50	2,4			
48	61 %	36	1,9	0,068	1,6	0,16

La lecture du tableau montre que la concentration radioactive est à la 48ème heure considérablement plus élevée dans le lait que dans le plasma, 0,068 % de la dose ingérée par litre dans le plasma, 1,9 % dans le lait. (Cette concentration sélective de l'I 131 dans le lait, relativement à la concentration plasmatique, est du même ordre de grandeur que celle trouvée dans la salive et dans le suc gastrique) (MYANT, 1950, 170 bis).

Les neuf dixièmes de la radioactivité sont retrouvés dans la fraction iodure, et le faible pourcentage attaché à la fraction précipitable est vraisemblablement dû à une contamination.

Le fait capital est que l'auteur estime non négligeable le risque couru par l'enfant. En effet, s'il avait absorbé le lait maternel, il aurait absorbé en même temps environ 1,3 microcurie d'iode ^{131} dans les 48 heures qui ont suivi l'ingestion par la mère.

Le poids moyen de la thyroïde d'un enfant de 4 mois est 2,87 g (1 à 6 g).

En supposant que la thyroïde de cet enfant pèse 2,87 g, que sa fixation thyroïdienne soit de 50 %, la dose délivrée aurait été de 20 à 30 röntgen équivalent physical (r.e.p.). Si la thyroïde ne pesait que 1 g, la dose délivrée aurait été de 50 r.e.p. (calculs de l'auteur).

Il est incertain, selon MILLER, que de telles doses de radiations puissent avoir un effet suppressif sur la fixation thyroïdienne d'un nourrisson, mais il faut rappeler que WERNER et collaborateurs (1952, 257) ont pu guérir des enfants de 7 ans d'une thyrotoxicose avec des doses aussi faibles que 160 r.e.p.

D - L'expérimentation animale a montré que les A.T.S. sont sécrétés dans le lait ; ils seront donc interdits en période de lactation.

HYPERTHYROIDIE ET FONCTION GENITALE

ASSOCIATION GROSSESSE-HYPERTHYROÏDIE

1°) Fréquence de cette association

L'association grossesse-hyperthyroïdie est rare.

Les pourcentages donnés dans les maternités varient de 0,016 à 1,40 % (tableau ci-dessous).

Auteurs	Année	Nombre de grossesses	Nombre d'hyperthyroïdies	Pourcentage
BUSTOS MORON (29)	1935	30 000	5	0,016
PORTIS et ROTH (202)	1939	1 000	14	1,4
WALLACE (263)	1940	11 571	4	0,034
JAVERT (128)	1940	23 439	18	0,076
BAUMGARTNER (50)	1942	1 585	22	1,39
Mc LAUGHIN et Mc COOGAN (154)	1943	6 112	19	0,31
DAVIS G.H. (54)	1944	20 000	8	0,04
KIDEL (130)	1944	15 864	12	0,079
CIULLA (43)	1949	10 202	18	0,176
DAILEY et DENSON (53)	1952	11 390	21	0,175
BECKER (25)	1959	152 084		0,02

2°) Le début de l'hyperthyroïdie par rapport à la grossesse est discuté. La plupart des auteurs dénie à la grossesse tout rôle déclenchant dans la survenue de l'hyperthyroïdie. Selon MUSSEY (1938, 159), quelques anciennes observations avaient permis de conclure que goître simple et hyperthyroïdie apparaissent souvent durant le 1er trimestre de la grossesse. Nous avons déjà vu que cela paraît faux pour le goître simple, et des études plus récentes montrent qu'une hyperthyroïdie débute rarement

en cours de grossesse (tableau ci-dessous).

TABLEAU COMPARATIF : DEBUT DE GROSSESSE
DEBUT D'HYPERTHYROIDIE

Autours	Année	Nbre de grossesses avec hyperthyroïdie	Début de l'hyperthyroï- die pendant la grossesse
GARDINER-HILL (93)	1929	71	0
ASTWOOD (4)	1951	19	0 après délivrance: 5 après F.C. : 1
DAILEY (53)	1952	21	12
STOFFER (93)	1957	20	0
BECKER (25)	1959	30	18 12 pendant le 1er trimestre 1 pendant le 2ème 5 pendant le 3ème
HAWE (106)	1962	33	2
J.C. HARDY (cité dans 25)		6	1

Il n'y a donc pas, en effet, de raisons évidentes de penser que la grossesse est un facteur important dans l'étiologie de l'hyperthyroïdie.

La grossesse, non plus, ne contribue pas à provoquer de rechute chez les patientes thyroïdectomisées. Dans une série de 53 femmes ayant subi une thyroïdectomie et totalisant 69 grossesses, CLUTE (1930, 40) note une seule rechute.

Enfin, l'hyperthyroïdie n'apparaît pas durant cette période du post-partum, où les oestrogènes ont retrouvé leur taux de base, et où le PBI est encore élevé (DOWLING, 1956, 56).

Mais des rechutes ont été citées, pendant la grossesse, d'hyperthyroïdies antérieurement traitées par A.T.S., par simple repos, sédatifs ou iode.

FERTILITE AU COURS DE L'HYPERTHYROIDIE

Par contre, la fertilité paraît diminuée par l'hyperthyroïdie. Les hyperthyroïdiennes auraient en moyenne moins de grossesses que les femmes euthyroïdiennes du même âge (PIPPER et ROSEN, 1954, 190).

Cela avait déjà été noté par MUSSEY (1938, 159), et dans l'étiologie des avortements à répétition, SHOKAERT (1955, 235) retrouve deux fois plus souvent l'hyperthyroïdie que l'hypothyroïdie.

ASTWOOD (1951, 4), chez 9 des 19 patientes hyperthyroïdiennes enceintes qu'il a traitées par ATS, relève des anomalies ou des accidents de la fonction génitale, et soulève l'hypothèse qu'une hyperthyroïdie non encore extériorisée peut être à l'origine d'un dysfonctionnement ovarien, source de FC ou de stérilité :

- 1er cas : cycles normaux, pas de grossesse pendant les 7 années qui ont suivi une première et unique grossesse marquée par une hyperthyroïdie de moyenne intensité, mais pour laquelle cependant une thyroïdectomie n'avait été que peu efficace. Il avait été prescrit par la suite de l'iode de façon intermittente, mais ce n'est qu'après traitement par les ATS (6 mois après le début) que cette femme sera à nouveau enceinte.
- 2ème cas : cycles normaux, pas de grossesse pendant 6 années de mariage.
- 3ème cas : fausse couche précédant l'apparition de l'hyperthyroïdie.
- 4ème cas : thérapeutique thyroïdienne pour cycles irréguliers. Fausse couche.
- 5ème cas : cycles normaux, pas de grossesse en 7 ans de mariage. Or l'interrogatoire permet de retrouver une hyperthyroïdie modérée, installée au moment du mariage.
- 6ème cas : métrorragies fonctionnelles - conception 6 semaines après l'institution d'ATS.
- 7ème cas : cycles irréguliers.
- 8ème cas : thérapeutique thyroïdienne pour cycles irréguliers.
- 9ème cas : fausse couche précédant l'apparition de l'hyperthyroïdie.

L'hyperthyroïdie apparaît donc être une cause de stérilité.

Inversement, la fréquence d'une grossesse, alors que les patientes sont encore sous A.T.S., ou même qu'elles n'y sont que depuis peu de temps, dès qu'elles sont redevenues cliniquement euthyroïdiennes, est souvent notée :

- Parmi les 33 malades de HAWE (1962, 106) traitées par intervention chirurgicale, 31 étaient hyperthyroïdiennes avant leur grossesse, dont 12 étaient traitées par ATS.

- Les 25 grossesses étudiées par ASTWOOD (4) sont survenues soit au cours d'un traitement par les ATS, soit peu de temps après leur interruption, alors que quelques unes d'entre elles n'avaient pas eu d'enfant pendant de nombreuses années auparavant (page précédente).

- Sur 32 grossesses suivies par HERBST (1965, 108), 23 ont débuté après traitement.

- PIPPER et ROSEN traitent 13 femmes, qui totalisent 18 grossesses, dont 12 sont survenues après ATS.

HYPERTHYROIDIE ET CYCLES MENSTRUELS

Les cliniciens ont depuis longtemps observé que les affections de la thyroïde chez la femme en période d'activité génitale sont souvent associées à des troubles menstruels.

De nombreux textes décrivent aménorrhée dans l'hyperthyroïdie, et métrorragies dans l'hypothyroïdie.

Nous faisons part de l'étude de BENSON (1955, 26), qui revoit sur 15 années l'histoire clinique de 274 malades ayant eu une authentique hyperthyroïdie, et cherche à apprécier les changements survenus à l'occasion de l'hyperthyroïdie dans le cycle menstruel (tableau ci-dessous).

DUREE ET IMPORTANCE DU FLUX MENSTRUEL DANS L'HYPERTHYROIDIE

CAS		FLUX MENSTRUEL		
		Diminué	Augmenté	Sans modification
Goître diffus toxique	221 cas			
formes discrètes	70 cas	50 %	5,7 %	44,3 %
formes modérées	124 cas	60 %	3,6 %	36 %
formes sévères	27 cas	70 %	7 %	10,5 %
Goître récurrent toxique	33 cas			
formes discrètes	14 cas	42 %		50 %
formes modérées	18 cas	22 %		77 %
formes sévères	1 cas			1 %
Goître nodulaire toxique	20 cas			
formes discrètes	12 cas	66 %		34 %
formes modérées	6 cas	50 %		50 %
formes sévères	2 cas	100 %		

De l'examen de ce tableau, il ressort que, si une modification survient dans la durée et l'importance du flux menstruel, il s'agit en règle d'oligoménorrhée, les métrorragies étant rares. L'importance de l'oligoménorrhée croît avec la sévérité de l'hyperthyroïdie, ce qui apparaît avec

notété dans les cas de goître diffus toxique, et de goître nodulaire toxique.

En ce qui concerne les goîtres récurrents toxiques (caractérisés, selon l'auteur, par une longue période d'euthyroïdie avec données de laboratoire normalisées à la suite d'un traitement efficace), il pense que le moindre pourcentage d'oligoménorrhée dans ce groupe tient au fait que ces femmes, lorsqu'elles rechutent, la maladie est rapidement reconnue et le traitement plus rapidement mis en route.

Les relations observées par l'auteur entre l'aménorrhée et le type de l'hyperthyroïdie sont d'un intérêt certain. En effet :

- 1 - Aucune aménorrhée n'a été observée chez une malade qui n'avait pas également une exophtalmie manifeste ;
- 2 - Aucune aménorrhée non plus dans les formes où, malgré l'existence d'une exophtalmie, les autres symptômes de la maladie étaient discrets ;
- 3 - Les adénomes toxiques ne s'accompagnent en règle d'aucune modification oculaire. Aucune femme de ce groupe n'a présenté d'aménorrhée.

Ainsi, au cours de la maladie de Basedow, la survenue d'une aménorrhée peut être considérée comme un signe de gravité.

Ces faits posent le problème des relations entre thyroïde et ovaire, d'autant que l'on sait qu'à l'inverse l'hypothyroïdie s'accompagne plus souvent de métrorragies que d'aménorrhée.

BENSON pense que les troubles des règles au cours de l'hypothyroïdie pourraient être mis sur le compte d'une hyposécrétion de gonadotrophines plutôt que d'une action directe de l'insuffisance en hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des oestrogènes.

Explication cohérente : en effet, à l'inverse, la survenue de bouffées de chaleur dont se plaignent des jeunes femmes hyperthyroïdiennes souffrant d'aménorrhée, voire simplement d'oligoménorrhée, évoque bien une sécrétion accrue de gonadotrophines.

Si l'on ne peut envisager une explication hormonale directe, il faut envisager le fait que, dans l'hyperthyroïdie, le métabolisme de tous les tissus est accru et qu'ils subissent de profondes modifications (BENSON).

Pour aborder le problème, GOLDSMITH (1951, 100) étudie le cycle ovarien chez 17 malades hyperthyroïdiennes en pratiquant des biopsies d'endomètre et des dosages de prégnandiol.

En effet, si le rôle de la thyroïde dans les fonctions de reproduction a été souligné, si de nombreuses investigations ont été faites, très peu de renseignements précis sont connus concernant les relations entre la thyroïde et la fonction ovarienne. S'agit-il d'une interrelation par l'intermédiaire de l'hypophyse, au moins dans certains cas, comme le suggère l'existence de bouffées de chaleur retrouvées par BENSON chez certains de ces malades, ou d'une action directe sur les récepteurs, ovaires et utérus ?

Seuls sont retenus les dosages de prégnandiol pratiqués dans les 15 jours précédant le 1er jour du cycle suivant, les biopsies d'endomètre pratiquées dans les 10 jours de la même période ; ou bien encore les résultats de deux biopsies faites à 15 jours d'intervalle chez les femmes aménorrhéiques.

Sur 17 hyperthyroïdiennes :

- 14 avaient une oligoménorrhée discrète depuis au moins deux mois, mais plus souvent depuis plus de cinq mois ;
- 3 étaient aménorrhéiques, mais 2 d'entre elles avaient 45 ans.

Sur les 14 femmes avec oligoménorrhée :

- 13 avaient un endomètre sécrétoire, prouvé soit par la biopsie, soit par le dosage du prégnandiol ; mais 2 montraient un effet prolongé du corps jaune et 1 a eu un cycle anovulatoire sur deux cycles étudiés (absence de décalage thermique).
- 1 ne montrait qu'un endomètre prolifératif.

Donc, au moins chez 12 malades sur 17, on peut affirmer que l'ovulation s'est produite, soit sur les résultats de la biopsie, soit sur le taux de prégnandiol.

Sur 4 femmes qui n'ont pas eu d'ovulation :

- Aucune n'avait de prégnandiol dans les urines ;
- Toutes avaient un endomètre prolifératif ;
- Deux avaient un taux de FSH élevé.

Action du traitement de l'hyperthyroïdie :

- 1 des femmes avec aménorrhée, âgée de 45 ans, fut à posteriori considérée comme en période de pré-ménopause ; traitée par l'I 131, elle resta aménorrhéique.

- 14 récupérèrent des cycles normaux dans les 3 mois qui suivirent une thérapeutique définitive de l'hyperthyroïdie.

- 2 étaient encore hyperthyroïdiennes, alors que les anomalies menstruelles avaient disparu.

Le taux de FSH élevé chez 2 femmes redeuint normal après traitement de l'hyperthyroïdie.

Sur les 4 malades aménorrhéiques, ou avec des cycles anovulatoires, 3 montrèrent des signes évidents de présence de corps jaune.

Ces constatations impliquent que les malades hyperthyroïdiennes ont fréquemment une oligoménorrhée sans anomalies ovariennes ou endométriales.

Seules 4 malades sur 17 étaient franchement aménorrhéiques, avec une diminution de l'activité oestrogénique, un défaut d'ovulation, et 2 d'entre elles avaient un taux élevé de FSH.

Les améliorations survenant rapidement après la mise en route du traitement, il semble qu'il existerait, selon l'auteur, un taux critique de thyroxine au-dessous duquel les anomalies menstruelles disparaissent, puisque quelques unes des malades de GOLDSMITH étaient encore thyrotoxiques quand les cycles redevinrent normaux. Ce qui corrobore les constatations faites à propos de la fertilité retrouvée peu de temps après la mise en route du traitement.

Mais la raison de ces anomalies n'est pas connue. Il a été suggéré que des quantités élevées de thyroxine pourraient déprimer la fonction ovarienne. Ce qui expliquerait le fait chez les 2 malades aménorrhéiques sans ovulation et avec taux de FSH élevé.

(Cependant CHU et YOH (1945, 46) trouvent chez le rat nourri de thyroxine une diminution du taux de FSH et une augmentation du taux de LH.)

Quoiqu'il en soit, nous retenons cette notion que l'aménorrhée ne se voit que dans les formes sévères d'hyperthyroïdie et comportant un syndrome oculaire.

COMPLICATIONS POSSIBLES DE LA
GROSSESSE DUES A
L'HYPERTHYROIDIE

Pendant longtemps, l'association hyperthyroïdie et grossesse a été considérée comme grave ; l'hyperthyroïdie non traitée s'accompagne d'un taux inusuel d'avortements, d'accouchements prématurés et de toxémie.

1°) Pronostic fœtal au cours de l'hyperthyroïdie :

En 1913, SEITS (241) collecte 112 cas dans la littérature, et note :

- Travail prématuré : 11 cas ;
- Fausse couche : 3 cas ;
- Fœtus macéré : 3 cas.

En 1929, GARDINER-HILL (93), faisant la revue des cas publiés, est beaucoup plus sévère :

Il conclut que plus de la moitié (55 %) des grossesses compliquées d'hyperthyroïdie se terminent par la mort fœtale.

En 1951, ASTWOOD (4) note que, sur 6 femmes hyperthyroïdiennes et enceintes,

- 3 seulement mènent leur grossesse à terme et ont un enfant normal ;
- 1 enfant est prématuré de 7 mois et ne survit pas ;
- 1 enfant né avec une spina bifida meurt quelques heures après la naissance ;
- le dernier meurt également durant la période néo-natale (raison inconnue).

HAWE (106), dans une série de 30 hyperthyroïdiennes enceintes, note 2 avortements avant tout traitement, et 3 avortements avant que les AT5 aient pu agir.

BECKER (1959, 25), parmi 22 femmes qui seront traitées médicalement, 3 présentent un avortement avant l'institution de la thérapeutique.

J.D. HARDY (cité par BECKER) déplore lui aussi 1 avortement sur 6 cas, avant la mise en route du traitement.

En expérimentation animale, GUDERMATSCH (1915, 103) a montré que l'avortement est habituel chez le rat hyperthyroïdien ; HOSKINS (1910, 114) chez le cobaye ; KUNDE (1929, 136) chez le lapin.

2°) La toxémie est retrouvée avec une fréquence variable dans les anciennes statistiques :

- Dans 10 cas sur 13 d'association grossesse + hyperthyroïdie pour JAVERT (1940, 126) ;
- Dans 5 cas sur 8 pour KIBEL (1944, 130) ;
- Dans 5 cas sur 8 pour MAC COOGAN et MAC LAUGHIN (1942, 154).

Pour d'autres auteurs, cette complication ne serait pas plus fréquente que chez les femmes non hyperthyroïdiennes (CLUTE, 1930, 40 ; MUSSEY, 1940, 156).

De toute manière, quelle que soit l'influence que purent avoir dans le passé les thyrotoxicoses non contrôlées, actuellement, depuis la thyroïdectomie, et depuis les ATS (et peut-être aussi grâce à une meilleure prévention de la toxémie gravidique obtenue ces vingt dernières années), les risques de toxémie ne sont pas plus grands chez l'hyperthyroïdienne que chez l'euthyrodienne.

En effet :

- BRANDES (1948, 15) ne note pas une seule toxémie parmi 75 femmes hyperthyroïdiennes.

- DALEY (1952, 53) rapporte en général une incidence de toxémie de 2,9 % de 1946 à 1950. Or, précisément, aucun cas d'éclampsie n'a été noté chez les hyperthyroïdiennes.

- Dans sa série de 70 cas traités médicalement ou chirurgicalement, HAWE (1962, 106) relève 3 cas de prééclampsie, incidence qui n'est pas plus élevée que chez les femmes euthyroïdiennes dans la circonscription de Liverpool :

- 8,5 % chez les primipares,
- 4,7 % chez les multipares.

- BECKER (1959, 25) a lui aussi à déplorer 3 cas de toxémie sur 22 femmes, dont 1 survenue au 3ème trimestre, avec enfant mort-né, chez une femme guérie par thyroïdectomie au 1er trimestre.

Il rappelle que l'incidence de la toxémie gravidique dans les hôpitaux de New-Orleans est de 10 %.

- BELL (1960, 17) relève 1 éclampsie avant terme sur 21 femmes thyroïdectomisées.

Nous noterons ici que DAILEY (1952, 53), à l'examen du placenta, a noté une dégénérescence nécrotique dans 2 cas, où la sévérité de la thyroxicose avait nécessité un avortement thérapeutique. Pour sa part, FOLLMER (1952, 80) note dans l'hyperthyroïdie une augmentation de volume du placenta.

ACTION DE LA GROSSESSE SUR L'HYPERTHYROÏDIE

L'action de la grossesse sur l'hyperthyroïdie est diversement appréciée.

- Certains considèrent qu'il y a une aggravation : CLUTE (1930, 40) ; MAC LAUGHIN (1943, 154).

- D'autres considèrent que la grossesse est sans influence sur l'hyperthyroïdie : MUSSEY (1940, 156) ; BELL (1950, 16) ; DAILEY (1952, 53) ; DECKER (1959, 25) ; STOFER (1957, 235).

- Pour certains, elle rend moins sévère l'hyperthyroïdie : FALLS (1929, 62) ; GARDINER-HILL (1929, 93) ; JAWERT (1940, 126) ; FREEDBERG (1957, 77) ; KEYNES (1952, 132).

- ASTWOOD (1951, 4) montre que l'état de gestation permet une diminution des doses d'ATS, la grossesse exerçant dans la plupart des cas, selon l'auteur, un effet bénéfique sur l'hyperthyroïdie.

ASTWOOD pense qu'elle permet des rémissions de longue durée après arrêt de la thérapeutique, soit durant la grossesse elle-même, soit après l'accouchement.

La physiologie du métabolisme thyroïdien au cours de la gestation -augmentation importante de la capacité de transport de la TBG sous l'effet des oestrogènes- nous donne une explication cohérente de ce fait à priori paradoxal : l'amélioration fréquente de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse.

Toutefois, nous aurons l'occasion de constater que la gestation ne rend pas l'affection plus bénigne dans tous les cas, que des rechutes sont toujours possibles, qu'il existe des formes sévères.

DIAGNOSTIC DE L'HYPERTHYROIDIE
DURANT LA GROSSESSE

Le diagnostic de l'hyperthyroïdie durant la grossesse est difficile.

A - Certains traits cliniques sont communs à la grossesse et à la grossesse et à l'hyperthyroïdie.

- L'instabilité émotionnelle, la nervosité ;
- L'érythrose palmaire ;
- La diminution de la tolérance à la chaleur.

Si un petit goître est découvert en association avec ces symptômes, le diagnostic d'hyperthyroïdie peut être porté trop rapidement.

Cependant, les signes qui vont permettre le diagnostic sont essentiellement cliniques ; l'hyperthyroïdie, en quelque sorte, exagère les signes dits "sympathiques" de la grossesse.

Il faut donner toute son attention aux vrais symptômes habituels de l'hyperthyroïdie :

- A une tachycardie persistante, même durant le sommeil ; à des palpitations nocturnes, ou inhabituelles à l'effort ;
- A une polydipsie, à une sudation et à une thermophobie excessives ;
- A un amaigrissement insolite ;
- A un tremblement ;
- A un état de fatigue excessif ;
- A une diarrhée.

Si un goître existe, son caractère pulsatile est un argument de valeur.

Si l'exophtalmie est présente, elle emporte le diagnostic.

B - Les épreuves de laboratoire doivent être interprétées en fonction des modifications physiologiques subies par le métabolisme thyroïdien au cours de la grossesse chez une femme euthyroïdienne.

1°) Le M.B. est inutile, car ininterprétable, en raison des modifications circulatoires.

2°) Le test à l'iode 131 est formellement contre-indiqué.

3°) Le réflexogramme achilléen acquiert ici une valeur particulière

4°) Le taux d'iode hormonal est augmenté par la gestation chez l'euthyroïdienne. Les valeurs maximales peuvent atteindre presque le double de la normale, soit :

BEI : de 5,5 à 10,5 %

PBI : de 7 à 11,5 %

Seule une élévation franche du taux de l'iode hormonal permet donc d'orienter le diagnostic.

N'omettons pas de rappeler les fausses élévations du taux de l'iode hormonal par surcharge iodée éventuellement, qui peuvent conduire à un faux diagnostic de maladie de Basedow, lorsque la femme est nerveuse, anxieuse, comme cela se voit communément dans les premières semaines d'une grossesse (au-delà de 25 %, on évoque d'emblée la surcharge iodée, de même s'il y a une différence notable entre le taux de l'iode total et le taux de l'iode organique dans la méthode d'extraction sur résines -supérieure à 1,5 %).

5°) Ce sont les tests de Hamelsky et de fixation sur résine de la T3 marquée qui rendent les plus grands services pour le diagnostic de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse.

Puisque la grossesse euthyroïdienne :

- élève le taux d'iode hormonal à des valeurs qui peuvent parfois être celles de l'hyperthyroïdie ;
- abaisse le test de Hamelsky à des valeurs d'hypothyroïdie.

Nous donnons ici un tableau récapitulatif de HERBST (1965, 100), où nous voyons l'augmentation franche des tests de Hamelsky et de fixation sur résine par rapport à leurs valeurs au cours d'une grossesse euthyroïdienne.

C'est la conséquence normale de la saturation plus importante de la TBG, du fait de l'augmentation du taux des hormones circulantes due à l'hyperthyroïdie.

VALEURS HABITUELLES DES TESTS THYROIDIENS (HERBST)

	Hamelsky %	Résin-test %	P.B.I. %	B.E.I. %
Euthyroïdie	11 - 17	25 - 35	4 - 8	3,2 - 6,5
Euthyroïdie + pillule anovulatoire	5 - 10	21	7 - 12	5,5 - 10,5
Euthyroïdie + grossesse	5 - 10	21	7 - 12	5,5 - 10,5
Hyperthyroïdie + grossesse	10 - 25	25	8 - 18	6,5 - 15,0

Nous rappelons les taux qu'atteignent ces tests au cours de l'hyperthyroïdie sans grossesse :

- Test de Hamolsky (HAMOLSKY, 1957, 113) :
16,4 à 34,2 % moyenne : 21,9
- Test sur résine (HOLLANDER, 1953, 119) :
35 à 57 % moyenne : 44,2

Donc, tout test de Hamolsky ou de fixation sur résine s'élevant au cours de la grossesse au dessus des valeurs de l'hypothyroïdie permet d'orienter le diagnostic vers une hyperthyroïdie. Beaucoup mieux que le PBI ou le BEI, dont nous voyons le chevauchement entre les grossesses euthyroïdiennes et hyperthyroïdiennes.

Dans le tableau suivant la diminution de la capacité de transport de la TBG déterminée par méthode directe, n'est pas très significative par rapport aux grossesses euthyroïdiennes, mais nous n'avons qu'un seul dosage et nous avons vu qu'il est de pratique plus courante d'apprécier la capacité de transport de la TBG par les tests de Hamolsky et de fixation de la T3 sur résine.

Etat clinique	Patient	P.B.I. γ/100 ml	T.B.G. γT4/100 mg	T4 libre mg/100 ml
Ecarte observés chez 12 sujets normaux		4 - 8	12 - 20	21, - 4,3
Grossesse euthyroï- dienne (3ème tri- mestre)	1	8,4	31,7	4,1
	2	9,3	32,2	3,8
	3	8,6	30,0	2,2
Hyperthyroïdie + grossesse	1	14,0	30,6	8,5
Hyperthyroïdie	1	18,0	14,4	19,5
	2	13,0	15,9	11,0
	3	10,6	22,5	6,7
	4	9,0	17,0	5,3
	5	9,3	24,9	6,9
	6	14,0	26,6	8,9
	7	9,9	20,0	5,5

Selon LEE (1964, 137).

6°) Le taux de thyroxine libre s'élève (tableau ci-dessus) nettement au dessus des valeurs de la grossesse euthyroïdienne ; il est franchement dans la zone hyperthyroïdienne. Mais la détermination du taux de thyroxine libre n'est pas de pratique courante.

7°) L'index de thyroxine libre est plus aisément appréciable :

Index de thyroxine libre = P.B.I. x test de Hamelsky ou x resin-test

Rappelons les valeurs déterminées par CLARK et HORN (1965, 43)

		P.B.I.	Resin-test	Index T4 libre
Adultes euthyroïdiens	81 cas	4,63	1,02	4,65
Hyperthyroïdie	30 cas	11,30	1,95	22,55
Hypothyroïdie	16 cas	1,14	0,72	0,84
Femmes enceintes	23 cas	6,33	0,70	4,33

En conclusion :

Pendant la grossesse, l'hyperthyroïdie ne peut être évaluée simplement par aucun test ; ceux-ci sont cependant indispensables : taux de l'iode hormonal, et surtout test de Hamelsky ou de fixation sur résine, qui permettent de déterminer l'index de thyroxine libre.

Ces tests biologiques, connaissant leur valeur au cours de la grossesse euthyroïdienne, joints à l'appréciation clinique du médecin qui reste capitale, doivent permettre le diagnostic.

LE TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROIDIE
AU COURS DE LA GROSSESSE

LE REPOS ET LES SEDATIFS

Pour une hyperthyroïdie paraissant bénigne au premier abord et arguant de la meilleure tolérance de l'affection pendant la grossesse, peut-on n'user que de sédatifs pour traiter l'affection ?

Quelques auteurs dans leurs statistiques sur les A.T.S. ont signalé que certaines de leurs malades n'avaient bénéficié d'aucun autre traitement, sans donner plus de précision.

Il faut d'abord s'assurer de la certitude du diagnostic. Nous avons vu qu'il n'est pas toujours aisé de faire la distinction entre une exagération des signes sympathiques de la grossesse chez une femme neurotonique, et une hyperthyroïdie.

Si le diagnostic est certain, n'user que de sédatifs est certainement risqué pour les mêmes raisons que l'on ne s'abstient plus de traiter efficacement l'hyperthyroïdie, même discrète, chez la femme non enceinte ; mais peut-être est-ce encore plus risqué durant la grossesse, malgré l'amélioration possible : celle-ci n'est pas toujours obtenue, même avec des doses élevées d'ATS. Demeure le risque évolutif de l'affection, et nous avons vu le mauvais pronostic du devenir fœtal dans les hyperthyroïdies non traitées. Ce seul fait impose de traiter une hyperthyroïdie au cours de la grossesse par des moyens plus actifs.

En ce qui concerne le risque maternel lorsque l'affection n'est traitée que par sédatifs, en dehors des reprises évolutives, nous n'avons qu'un seul exemple, précis, mais dramatique, à proposer, où, il est vrai, il s'agissait d'une hyperthyroïdie sévère, évoluant depuis longtemps, mais où cependant l'amélioration des symptômes avait été obtenue par les sédatifs. C'est celui de HAWE (1962, 1966), où se produit une crise thyrotoxique mortelle.

LA RADIOTHERAPIE EXTERNE

Un seul auteur, DAILEY (1952, 53) propose dans le cas d'une hyperthyroïdie tout à fait bénigne la radiothérapie externe, possible, selon lui, à partir du 7ème ou 8ème mois.

C'est une thérapeutique qui n'est plus employée pour maladie de Basedow, même en dehors de la grossesse.

Nous pensons qu'il est préférable de s'en abstenir.

L'AVORTEMENT THERAPEUTIQUE

L'avortement thérapeutique a été proposé autrefois dans quelques cas :

- JAVERT (1940, 126) ;
- KIBEL (1944, 130) ;
- WALLACE (1933, 255).

Cependant, dès cette époque, de nombreux auteurs se sont élevés contre :

- FAHRNI (1930, 81) ;
- LAHEY (1931, 140) ;
- MUSSEY (1939, 170) ;
- FRAZIER (1932, 84).

L'avortement thérapeutique a pu être en effet cause de crise thyrotoxique mortelle :

- VAN BECK (1912, 254) ;
- YOKAM (1920, 270).

Certes, ce sont de vieilles statistiques, mais il est probable que l'avortement a été pratiqué longtemps après les dates que nous citons, puisque DAILEY en 1952 (53), qui lui-même y a eu recours à 2 reprises, signale que pratiquer un avortement thérapeutique dans la semaine qui suit une thyroïdectomie est un manque de confiance dans les résultats de cette intervention.

LE TRAITEMENT PAR L'IODE 131

A - Les faits cliniques

Nous avons vu que l'iode traverse le placenta. Il est trappé par la thyroïde fœtale ; de même pour l'iode 131.

Sa prescription à titre thérapeutique pour cancer de la thyroïde peut se justifier au cours de la grossesse devant l'urgence de la situation et l'absence d'autre thérapeutique lorsqu'il s'agit de totaliser la thyroïdectomie ou d'atteindre des métastases.

Les doses administrées en ce cas, 100 mCi ou plus, détruisent la thyroïde fœtale en totalité (2 cas cités par RUSSEL, ROSE, 1957, 209 ; chez l'un des enfants, mort-né, l'examen histologique ne permet pas de retrouver trace de tissu thyroïdien). Mais, ici, rien ne limite la dose de thyroxine que l'on prescrit à la mère, à titre thérapeutique pour elle-même, et pour permettre le développement euthyroïdien du fœtus, à moins que l'on envisage un avortement thérapeutique, si les conditions sont telles que l'on ne puisse recréer l'euthyroïdie fœtale.

En ce qui concerne la maladie de Basedow au cours de la grossesse, la contre-indication serait en principe, mais en principe seulement, discutable ; les doses de l'ordre de quelques mCi sont infiniment moindres que celles employées pour cancer.

CHAPMAN (1948, 37) a rapporté deux cas, et HODGES un, où la mère ayant été traitée par l'I 131 pour hyperthyroïdie, à une époque de la gestation où la thyroïde fœtale est présumée fixer l'iode, les enfants sont nés euthyroïdiens et se sont développés tels.

Dans le cas présenté par HODGES et coll. (1955, 112), il s'agit d'une femme traitée par 6,1 millicuries de radioiode à la 19ème semaine de gestation. A l'âge de 4 jours (enfant prématuré né à la 32ème semaine), le PBI de l'enfant est à 4,6 %, et sa fixation thyroïdienne de 17 % à la 24ème heure (valeurs normales pour cet âge). A l'âge de 1 an, il est jugé euthyroïdien cliniquement et biologiquement.

HODGES pense que de nombreuses autres femmes hyperthyroïdiennes ont dû être traitées par l'I 131 en état de gestation, et sans dommage pour le fœtus, du moins sur le plan de la destruction éventuelle de sa thyroïde. Il invoque trois explications à cette apparente contradiction :

1°) La quantité d'iode radio-actif administré à la mère a été trop faible pour créer des lésions thyroïdiennes définitives. En effet, dans son expérimentation (1955, 112), la radioactivité de la thyroïde fœtale n'est détectable que par autoradiographie, alors que 500 microcuries ont été administrés à la mère ; 6,1 millicuries ont été administrés dans le

cas d'hyperthyroïdie : la dose est cependant douze fois supérieure, et l'âge de la grossesse plus avancé (19 semaines) que dans l'exemple proposé (13 semaines).

2°) L'hyperthyroïdie permet à la thyroïde maternelle de capter une plus grande proportion de l'iode administré, et ce n'est qu'une fraction réduite qui parviendrait au fœtus.

3°) La concentration maternelle élevée de thyroxine, du fait de l'hyperthyroïdie, permet peut-être un passage accru de celle-ci et cette hyperthyroxinémie fœtale serait suffisante, en inhibant la TSH fœtale, pour déprimer la fonction thyroïdienne du fœtus, donc pour déprimer la captation de l'iode.

L'auteur cependant préfère garder une attitude prudente et ne pas administrer d'I 131 à une femme hyperthyroïdienne en état de gestation, puisqu'il est démontré que la thyroïde fœtale peut fixer l'iode dès la 12ème semaine, ce qui est une raison suffisante pour interdire le radio-iode à titre thérapeutique, même pour Basedow, chez la femme enceinte.

RAY (1959, 216) publie une observation qui donne raison à cette manière de voir ; une femme de 45 ans, que l'on supposait être en début de ménopause, est traitée pour thyrotoxicose par l'I 131 (14,5 millicuries) ; on s'aperçoit ensuite qu'elle est en fait dans le 3ème mois d'une grossesse ; l'enfant était apparemment normal à la naissance, mais des signes d'hypothyroïdie sont apparus dans les mois suivants.

Reste à discuter la possibilité de prescrire une dose thérapeutique avant la 12ème semaine ; cela est peu souhaitable, en raison du manque de certitude absolue quant à l'âge d'une grossesse et l'observation de VALENSI (1959, 252) montre effectivement combien cette attitude serait téméraire : une dose thérapeutique pour hyperthyroïdie est malencontreusement administrée à une femme enceinte de 28 à 30 jours, après échec d'un traitement par ATS pendant 1 an. L'enfant, né vivant, pèse 2,650 kg, mais il présente :

- peau infiltrée, épaisse ;
- tête volumineuse ;
- énorme exophtalmie ;
- le corps thyroïde n'est pas décelable cliniquement.

Après avoir respiré faiblement pendant une demi-heure, l'enfant décède.

La coexistence d'une pareille exophtalmie et d'un aspect myxœdémateux des téguments chez un enfant né d'une mère basedowienne traitée par l'I 131 pendant sa grossesse, est exceptionnelle et n'a pas, selon l'auteur, été signalée dans la littérature médicale.

La grossesse, quelque soit son âge, est donc une contre-indication absolue au traitement de la maladie de Basedow par le radio-iode.

Avant d'administrer une dose thérapeutique d'I 131 à une femme en période d'activité génitale, on doit s'assurer avec certitude qu'une gestation n'est pas en cours et pratiquer une R.B.G.

Si une dose thérapeutique pour maladie de Basedow a été prescrite par inadvertance, en cours de grossesse, malgré la possibilité de non suppression de la fonction thyroïdienne fœtale, suggérée par les cas de CHAPMAN et de HODGES :

- On est en droit (QUIMBY) de discuter un avortement thérapeutique, puisqu'on ne peut être certain que la thyroïde fœtale ne sera pas détruite.

- Si on ne pratique pas d'avortement thérapeutique, obligatoirement, il faudrait agir en supposant que la thyroïde fœtale a été détruite, et prescrire des doses très élevées de thyroxine qui, nous l'avons vu, peuvent traverser le placenta.

Peut-on alors prescrire à une hyperthyroïdienne plus de 100 cg d'extraits thyroïdiens par 24 heures, ainsi que l'ont fait CARR et BEIERWALTES, mais pour des femmes qui, l'une était hypothyroïdienne et l'autre euthyroïdienne ?

Il est probable que des doses moindres peuvent suffire (selon les auteurs eux-mêmes (248)), mais il est certainement nécessaire d'obtenir un taux d'iode hormonal maternel tout au long de la grossesse de 12 μ % environ.

Par contre, un traitement antérieur par l'I 131 n'empêche pas une grossesse d'être menée à terme ; une surveillance maternelle régulière peut dépister une éventuelle hypothyroïdie sera instaurée (HERTS a publié 11 cas, 1950, 109).

B - Essai d'appréciation des doses d'exposition chez le fœtus ou le nouveau-né

L'éventuel emploi des isotopes radio-actifs, notamment l'I 131, chez la femme enceinte, impose de préciser les limites de sécurité et les doses permissives chez le fœtus.

La thyroïde fœtale paraît avoir une extrême avidité pour l'iode 131, de 20 à 50 fois supérieure à la thyroïde maternelle dans certaines espèces, par gramme de tissu thyroïdien ; dans l'espèce humaine, elle semble être de 2 à 10 fois supérieure (BEIERWALTES, 1960, 35).

Nous avons vu qu'il peut y avoir exception (cas de CHAPMAN), mais, dans ce domaine, on ne peut raisonner sur des exceptions.

Nous venons de traiter la question de l'administration de doses thérapeutiques.

Au cours des études du métabolisme thyroïdien, nous avons vu employer l'I 131 à des doses diagnostiques.

Nous envisagerons les positions de divers auteurs à ce propos.

- Selon QUIMBY (1955, 204) :

<u>Pour une dose d'I 131 de</u>	<u>Exposition totale du corps entier en rps</u>
1 à 100 microcuries	moins de 1 rep
100 à 200 microcuries	moins de 1 rep
1 à 10 millicuries	1 à 5
20 à 50 millicuries	10 à 25
30 à 200 millicuries	10 à 100

ROSE et RUSSEL (1957, 209), se basant sur ce tableau, estiment que les doses diagnostiques administrées à la mère, de l'ordre de 5 à 15 microcuries, ne peuvent entraîner aucun dommage thyroïdien chez le fœtus.

Ce n'est pas l'opinion de QUIMBY; il estime que la dose d'exposition, si petite soit-elle, est, de manière absolue, indésirable chez le fœtus.

Le risque d'hypothyroïdie fœtale n'est en effet pas seul en cause. L'hypersensibilité des tissus embryonnaires aux radiations entraîne les risques

1 - De cancérisation du C.T.

On sait à cet égard l'extrême sensibilité du tissu thyroïdien de l'enfant vis à vis des radiations externes. Si le traitement par l'I 131 n'a jamais entraîné de cancer du C.T. chez l'adulte (BRICAIRE, 22 bis), chez l'enfant, SCHELIN (cité dans 22 bis) trouve chez 5 des 18 patients de moins de 10 ans traités par l'I 131, des nodules constitués après le traitement; chez l'enfant, il s'agissait de nodule malin.

2 - De mutation génétique

BEIERWALTES et NOFAL (cité par BRICAIRE) ont décrit des délétions et des cassures de chromosomes chez 21 % des sujets adultes traités par le radioiode. Certes, anomalie chromosomique acquise ne signifie pas anomalie génétique ultérieure; à la 1ère génération issue des patients traités par le radioiode en dehors de la grossesse, aucune malformation ni embryopathie n'a pu être rattachée au radioiode; mais le risque de mutation existe pour les générations plus tardives. Le risque génétique est évalué par FISCHER et PANAS (cité dans 22 bis) à 1 pour 4 000 à 10 000 gamètes, soit, pour 100 000 sujets traités, un risque de 1 500 mutations pour l'ensemble des descendants, dont 10 % à la 1ère génération.

On peut supposer que ce risque est considérablement accru en cas d'irradiation des gonades fœtales.

Si la dose délivrée aux gonades fœtales pour des doses diagnostiques administrées à la mère est infinitésimale (voir plus bas), elle n'est plus négligeable lorsqu'il s'agit de doses thérapeutiques, puisqu'il faut la multiplier par mille environ.

Cette dose d'exposition n'est pas non plus négligeable lorsqu'il s'agit de doses traceuses administrées au nouveau-né (1 à 3 microcuries).

- Selon ABDEL-KHAIR (1966, 2) :

Doses en rads reçus par la thyroïde et les gonades fœtales

Administration à la mère de	Thyroïde		Gonades	
	8	3	8	3
5 microcuries I 131	0	0 - 4,15	0,00055 à 0,00070	0,00060
5 microcuries I 132	0	0 - 0,345	0,00060 à 0,00070	0,00013
Irradiation naturelle par an	0,07 - 0,17			

La thyroïde et les gonades fœtales ont été disséquées et posées, la concentration radioactive mesurée pour chaque cas ; 29 fœtus de 13 à 23 semaines ont été étudiés. Les calculs ont été faits en utilisant la période effective de l'isotope, et non sa période physique.

POCHIN (197), HALMAN (195) et ABDEL-KHAIR ont utilisé l'I 132 en raison de sa courte demi-vie (2 heures 30), pour étudier la fonction thyroïdienne durant la grossesse.

Bien que les doses utilisées par les auteurs aient été considérées comme permissives en ce qui concerne la thyroïde fœtale, selon ABDEL-KHAIR, les faits sur lesquels repose cette opinion sont en fait entachés d'erreur en raison de l'ignorance de la demi-vie de l'iode dans la thyroïde fœtale.

- Selon MILLER (170), et à propos de doses diagnostiques absorbées par la mère au cours de l'allaitement :

Une dose de 1 microcurie a été considérée (voir MIDDLESWORTH, 1964, 249) par un groupe de physiciens, d'internistes, de pédiatres, de physiologistes, comme ne devant pas être nocive pour un nouveau-né, donc permise pour son exploration thyroïdienne, si elle s'avère nécessaire.

Une dose de 1 microcurie pour une thyroïde pesant 2,4 g, selon l'auteur, donne l'exposition de 60 rep/g, soit une irradiation totale de 144 rep.

CARR et BEIERWALTES (39) ont donné 2 fois 3 microcuries, à 7 jours d'intervalle, aux 2 nouveaux-nés étudiés. Il semble que ce soit des doses qu'il est préférable d'éviter.

LES TRAITEMENTS MAJEURS

ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE OU THYROIDECTOMIE ?

L'iode radioactif étant une contre-indication absolue chez la femme enceinte, les deux thérapeutiques majeures que l'on peut proposer sont les A.T.S. et la thyroïdectomie subtotale.

Nous envisagerons ultérieurement le Lugol et les composés iodés.

Pour poser le problème A.T.S. ou thyroïdectomie, nous ferons part d'abord d'une double statistique comparative publiée par HAWE et HAROLD (1962, 186), car cette publication a le mérite de soulever la plupart des problèmes posés par ces traitements sur l'affection thyroïdienne maternelle et sur leurs conséquences fœtales.

Il s'agit de 68 femmes traitées de 1946 à 1961 : 37 le sont par voie médicale, pour l'unique raison qu'elles furent hospitalisées dans un service de médecine ou en maternité ; 30 subissent une thyroïdectomie, également pour l'unique raison qu'elles ont abouti dans un service de chirurgie. Les traitements sont donc appliqués sans aucune sélection préalable.

1°) Parmi les 37 femmes traitées médicalement, pour 39 grossesses :

- 7 le sont par simple repos et sédatifs ;

- 30 reçoivent des antithyroïdiens : carbimazole, méthylthiouracil ou perchlorate de K ;

- Elles sont traitées de manière ambulatoire, sauf celles qui présentent une sévère thyrotoxicose ou une cardiomyopathie.

Les doses prescrites ont été diverses, mais les auteurs ont suivi les prescriptions de ASTWOOD (voir plus loin, 1951, 4).

Pour la plupart, l'hyperthyroïdie étant contrôlée, les doses d'antithyroïdien sont réduites durant la seconde moitié de la grossesse. Dans quelques cas, on peut même interrompre le traitement à mi-gestation. Mais, chez 3 malades, les ATS doivent être poursuivis malgré les risques fœtaux, connus de l'auteur, jusqu'à l'accouchement.

Les résultats de ce traitement sont :

- Sur la poursuite de la gestation :

- 5 avortements :
 - 3 à la 12^{ème} semaine,
 - 1 à la 14^{ème},
 - 1 à la 24^{ème},

soit une perte fœtale de 14 %, que l'on peut réduire à 7 % si l'on déduit 2 avortements qui surviennent avant que les ATS n'aient pu agir.

- Sur le fœtus :

- . 1 Basedow néonatal,
- . 1 hypothyroïdie avec retard mental définitif ; il avait été nécessaire, en raison de la sévérité de l'hyperthyroïdie qui évoluait depuis le début de la grossesse, de donner à la mère 30 mg de Carbimazole par 24 heures de la 26ème à la 30ème semaine, où le travail commença.

- Sur l'affection maternelle :

En dépit du traitement qui les a rendues euthyroïdiennes, surviennent :

- . 2 crises thyroïdiennes, dont 1 mortelle, survenue chez une femme traitée par seuls sédatifs,
- . 2 insuffisances cardiaques aiguës.

2°) Parmi les 33 femmes traitées chirurgicalement :

- 27, qui présentaient une hyperthyroïdie modérée ou sévère sont préparées par des A.T.S. (Carbimazole ou Méthyl-thiouracil, suivi de Lugol pendant 1 à 2 semaines) ;

- 4 sont préparées par le perchlorate de K ;

- 2, qui n'ont qu'une discrète hyperthyroïdie, ne reçoivent que du Lugol.

La thyroïdectomie subtotale est pratiquée après la 12ème semaine, afin d'éviter la période où, classiquement, existe une plus grande possibilité d'avortement. Deux interventions ont lieu durant le 1er trimestre, 26 durant le second, et 5 durant le 3ème (l'hémostase ne présente pas plus de difficultés que chez les basedowiennes non enceintes préparées par A.T.S.).

- . Il n'y eut aucune complication maternelle.
- . 32 femmes accouchèrent à terme d'un enfant normal.
- . La 33ème accoucha d'un enfant mort-né, fait qui n'est pas à mettre sur le compte de la thyroïdectomie : l'avortement avait été redouté dès le début de la grossesse, et l'enfant présentait de nombreuses anomalies incompatibles avec la vie.

L'auteur fait remarquer que le conseil de BELL et de HALL (1960, 17) de proscrire de la thyroxine après thyroïdectomie subtotale chez la basedowienne enceinte, afin d'éviter une hypothyroïdie secondaire, cause éventuelle d'interruption de grossesse, n'ayant été suggéré qu'en 1960, les 26 premières femmes n'en bénéficièrent pas, et cependant il n'y eut à déplorer aucun avortement.

Nous donnons deux autres statistiques comparatives, aussi décevantes en ce qui concerne les ATS.

- La statistique de BECKER (1959, 25) porte sur 30 femmes traitées de 1943 à 1958 : 27 sont multipares, 3 primipares.

. 8 femmes subissent une thyroïdectomie après contrôle de leur hyperthyroïdie par propylthiouracil et Lugol dans 7 cas, iode et sédatifs seuls dans 1 cas.

: 5 sont effectuées durant le 1er trimestre, et 3 durant le second trimestre.

: 7 de ces femmes continuent leur grossesse normalement, et ont des enfants normaux. La 8ème développe au cours du 3ème trimestre une toxémie, et donne naissance, à terme, à un enfant mort-né.

. Parmi les 22 autres femmes, 20 furent traitées par ATS et 2 par iode et sédatifs (nous ignorons les doses et la durée du traitement).

Chez ces femmes traitées médicalement :

: 3 avortements avant l'institution de la thérapeutique,

: 3 avortements sous ATS,

: 2 morts-nés.

Parmi les 14 enfants nés vivants :

: 1 présente un petit goître,

: 1 est hypothyroïdien avec goître ; or la mère avait reçu de la thyroxine durant les 2 derniers mois de la gestation,

: 1 meurt quelques minutes après la naissance, en raison d'une compression trachéale due à un énorme goître.

- La statistique de ELIOTT (240) :

. 28 femmes enceintes ont été traitées de 1958 à 1968

- 7 par thyroïdectomie : 3 au 1er trimestre

4 au second trimestre

: 6 bébés vivants

: 1 avortement, à mettre sur le compte de l'hyperthyroïdie, et non de l'intervention, car commencé avant celle-ci, et terminé 6 semaines plus tard.

- 21 par ATS (28 grossesses)

: 23 enfants vivants, dont un présente un goître
dont deux sont prématurés

: 4 avortements

: 1 mort-né.

Après avoir pris connaissance des nombreux autres cas de la littérature (que nous verrons ultérieurement), dans lesquels, malgré les ATS, se produit un avortement, ou dans lesquels les enfants naissent avec un

goître suffocant, parfois mortel, ou en état d'hypothyroïdie avec retard mental définitif, HAWE dresse le réquisitoire des ATS, et plaide pour la thyroïdectomie :

"En dépit de l'utilisation très large des antithyroïdiens durant la grossesse, notre expérience nous montre que cette forme de thérapeutique est beaucoup plus difficile à régler que chez une hyperthyroïdienne non enceinte".

Les effets de la grossesse et de l'hyperthyroïdie ont quelques aspects semblables ; une erreur de jugement peut se produire dans l'appréciation de la sévérité de l'hyperthyroïdie et conduire à surestimer la dose nécessaire d'antithyroïdiens.

Le but du traitement est de maintenir le PBI de la mère à la valeur normale qu'il acquiert durant la grossesse (7 à 11 μ g %) ; un surtraitement met le fœtus en danger. Un traitement insuffisant peut conduire à une exacerbation de la thyrotoxicose maternelle. Dans l'intérêt du fœtus, il est usuel de réduire les doses d'antithyroïdiens durant les derniers mois de la gestation, avec l'espoir que l'hyperthyroïdie sera contrôlée jusqu'à la délivrance, malheureusement, la durée de ce contrôle varie d'une malade à l'autre, et une rechûte inattendue peut toujours se produire.

Ainsi notre expérience (HAWE) nous a donné le plus grand découragement ; quelques femmes réagirent bien au simple repos avec sédatifs, d'autres s'aggravèrent. Certes, la plupart de celles traitées par les antithyroïdiens ont eu une grossesse sans complications, mais il y a eu des exceptions dramatiques, tant pour la mère que pour l'enfant (2 crises thyrotoxiques aiguës, 2 défaillances cardiaques aiguës).

En contraste : les résultats nets, brillants de la thyroïdectomie. A l'exception d'un mort-né (sans relation avec l'intervention) :

- tous les bébés sont nés normaux,
- les complications maternelles ont été absentes d'une manière frappante.

Aussi, en dépit des risques évolutifs pour la mère, des risques d'hypothyroïdie pour l'enfant, l'auteur ne comprend pas que l'on puisse continuer à préconiser les ATS durant la grossesse, alors que ces problèmes devraient rendre plus impératives encore les indications chirurgicales en ce cas.

Le meilleur des arguments est peut-être qu'avant les ATS, on pratiquait la thyroïdectomie, et les résultats publiés montrent à l'évidence les bons effets de l'intervention, tout aussi bien pour la mère que pour le fœtus.

RESULTATS DE LA THYROIDECTOMIE

Avant la thyroïdectomie, nous l'avons vu, le pronostic foetal était le plus souvent désastreux dans les hyperthyroïdies non traitées chez la femme enceinte. Avec l'avènement de la thyroïdectomie, les résultats sont spectaculaires.

Nous commencerons par une série groupée par PIPPER et ROSEN (1954, 190), dans laquelle les cas bénins ont été traités par l'iode seul, et les cas sévères par thyroïdectomie : la perte foetale est de 9 %. Une mort maternelle est survenue dans les suites immédiates d'une césarienne, la femme ayant été hospitalisée en fin de grossesse en pleine crise aiguë thyrotoxique, la thyroïdectomie n'avait pu être pratiquée.

Auteurs	Nombre de grossesses	Nombre d'interventions	Bébés vivants	Pertes foetales	Morts maternelles
FRAZIER (1932, 84)	64	7	57	7 FC	
MAC LAUGHIN (1943, 154)	18	?	17	1 mort-né	
MUSSEY (1939, 170)	56	?	52	2 FC 2 morts-nés	
Total	138	?	126	12 = 9 %	1

PIPPER et ROSEN ont voulu montrer, si on compare cette liste à la suivante : les pertes foetales sont plus élevées lorsque la thyroïdectomie n'est pratiquée que dans les cas sévères, se contentant de Lugol pour les cas paraissant bénins au premier abord, que lorsque l'intervention est systématiquement pratiquée dans tous les cas.

En effet, la liste qui suit est impressionnante : sur un total de 337 patientes, il n'y a que :

- 20 pertes foetales, soit 5,9 %,
- 2 pertes maternelles.

Auteurs	Nombre d'interventions	Bébés vivants	Portes fœtales	Morts maternelles
V. BECK (1912,252)	5 +	5	0	0
CLUTE (1930,40)	15 +	14	1	0
FARHNI (1930,01)	14 +	12	2	0
MUSSEY-PLUMMER (1931,179)	31	30	1	0
LAHEY (1931,146)	16	15	1	0
FRAZIER (1932,04)	7 +	7	0	0
BOTHE (1933,36)	5 +	5	0	0
Mc LAUGHIN (1943,154)	5	5	0	0
LAHEY (1947,140)	0 x	0	0	0
CRILE (1949,47)	33	33	0	1
CROTTI (1950,49)	50 +	50	0	0
DAILEY (1952,53)	18	15	3	0
KEYNES (1952,132)	21 +	20	1	0
BELL (1950,16)	21 x	16	5	0
(1960,17)	21 x	20	1	0
STOFER (1957,235)	26 +	23	3	1
BECKER (1959,23)	0 x	7	1	0
HAWK (1962,106)	33 x	32	1	0
TOTAL	337	317	20	2

- Les cas marqués + ont été préparés par Lugol
- Les cas marqués x ont été préparés par ATS et Lugol pour le plus grand nombre de malades de la série
- On ignore le traitement pré-opératoire des séries qui ne sont marquées d'aucun astérisque.

Seules les statistiques de BELL et de DAILEY, beaucoup plus récentes que les premières cependant, comptent plus d'échecs, du moins en ce qui concerne les pertes fœtales :

a) La première série de BELL porte sur 21 femmes qui ont subi durant leur grossesse une thyroïdectomie subtotale, après préparation médicale par Thiouracil et Lugol, parmi 1900 autres patientes hyperthyroïdiennes qui ont subi ce même traitement de 1943 à 1950.

Parmi ces 21 malades, pour 18 d'entre elles, il s'agit d'une première atteinte, pour 3 d'une rechûte. L'hyperthyroïdie existe depuis 2 mois à 4 ans. Les drogues ont été administrées pendant une période de 28 à 90 jours.

L'intervention a été pratiquée à des dates qui vont de la 3ème semaine au 5ème mois, le plus souvent au 5ème mois. L'intervention s'est toujours faite sans complication ; il n'a pas été prescrit d'extraits thyroïdiens en post-opératoire.

Les résultats sur l'issue de la grossesse sont :

- 6 femmes n'ont pas encore atteint leur terme au moment de la publication, mais apparemment sont bien ;

- 10 femmes ont donné naissance à 11 bébés normaux à terme, qui ont entre 11 mois et 5 ans à la date de la publication, et leur développement a été normal ;

- 1 avortement à 5 mois ;

- 2 délivrances prématurées à 8 mois ;

- 1 mort-né macéré ;

- 1 bébé atteint de malformations, qui décède 2 heures après la naissance ;

- 1 éclampsie avant terme, entraînant le décès de l'enfant ;

- 1 césarienne à terme ; le bébé décède 6 heures plus tard.

BELL pense que cette perte fœtale de 33 % n'est pas obligatoirement à mettre sur le compte de l'hyperthyroïdie ou de l'intervention.

b) La 2ème série de BELL (1960, 17) :

L'auteur depuis 1950 a traité 20 autres femmes hyperthyroïdiennes enceintes par thyroïdectomie subtotale, dans le premier ou dans le second trimestre, après préparation médicale. Sur ces 20 femmes, une seule n'accouche que d'un fœtus mort-né, et cette perte ne peut être mise sur le compte du dysfonctionnement thyroïdien ou de la thyroïdectomie, car cette

femme, un an plus tard, alors euthyroïdienne, fait une seconde fausse couche semblable à la première.

Les 20 femmes ont reçu à la suite de leur thyroïdectomie 60 à 120 mg d'extraits thyroïdiens et 1 goutte de Lugol par jour, jusqu'à la fin de leur grossesse. Aucun goître ne fut noté chez aucun enfant. Tous sont nés normaux, sans aucun signe de dysfonctionnement thyroïdien.

Comparant leurs deux séries, l'administration d'extraits thyroïdiens et d'iode en post-opératoire, paraît aux auteurs être un des meilleurs préventifs pour éviter l'avortement après thyroïdectomie.

c) La statistique de DAILEY et BENSON compte 19 femmes traitées entre 1937 et 1950 par thyroïdectomie subtotale après préparation médicale :

- 17 par Lugol et sédatifs pendant une période de 9 jours à 3 mois ;
- 1 par Thiouracil durant 17 jours ;
- 1 avait reçu du P.T.U. pendant 6 mois avant son entrée à la clinique.

L'issue de la gestation comporte :

- 1 avortement spontané 2 jours après la thyroïdectomie faite au cours du 2ème trimestre ;
- 1 avortement spontané 3 jours après l'intervention pratiquée au cours du 3ème trimestre ;
- 1 avortement tubaire (que l'on pourrait exclure).

Donc une perte fœtale de 3 sur 19, soit 15 %.

Après l'intervention, 5 de ces femmes reçurent des extraits thyroïdiens, prescrits par le médecin traitant. L'auteur, qui rappelle que la survenue d'une hypothyroïdie se voit dans environ 1 cas sur 3 ou 4 dans sa clinique, pense que l'évolution de l'affection thyroïdienne chez ces femmes s'était faite vers l'hypothyroïdie.

d) STOFER rapporte les cas de 20 femmes, dont l'hyperthyroïdie était antérieure à la grossesse en cours ; chez aucune de ces femmes il n'a noté d'amélioration spontanée au cours de la grossesse. C'est essentiellement pour éviter les risques causés par les ATS chez le fœtus que l'auteur préfère pratiquer une thyroïdectomie après préparation au Lugol.

L'intervention fut pratiquée :

- Dans 10 cas : durant le 3ème mois ;
- Dans 6 cas : durant le 4ème mois ;
- Dans 5 cas : durant le 2ème mois ;
- Dans 3 cas : durant le 1er mois ;
- Dans 1 cas : durant le 8ème mois.

(sont inclus dans cette statistique 5 cas de thyroïdectomie pour goître nodulaire non toxique).

Les résultats sont :

- Le décès d'une jeune femme de 31 ans, opérée au 3ème mois, dont l'hyperthyroïdie sévère comportait une cardio-thyréose, et qui souffrait de vomissements incoercibles ; elle avait perdu 11 kilos durant les 3 premiers mois, et le décès est survenu deux mois après l'intervention par insuffisance cardiaque et surinfection respiratoire.

- Un avortement spontané, 9 jours après thyroïdectomie pratiquée au 3ème mois.

- Deux accouchements prématurés, dont un avec enfant mort-né.

- Un enfant mongolien est noté dans cette série.

RESULTATS DES ANTITHYROIDIENS DE SYNTHÈSE

Dès 1943, on utilise les A.T.S. chez la femme hyperthyroïdienne enceinte.

A - Un certain nombre de séries sont heureuses, mais il faut noter le petit nombre de cas traités par chaque auteur, à l'exception de la dernière série, celle de ASTWOOD (1951, 6).

Enfants n'ayant présenté aucune anomalie à la naissance, la mère ayant reçu des antithyroïdiens durant la grossesse

Auteurs	Dates	Drogues	Nombre de cas
ASTWOOD (10)	1943	THIOURACIL	3
ROSE (211)	1944	THIOURACIL	1
EATON (78)	1945	THIOURACIL	1
ASTWOOD (8)	1946	P.T.U.	3
CARNS (44)	1946	THIOURACIL	1
WILLIAMS (264)	1946	THIOURACIL	5
SEXTON (231)	1946	THIOURACIL	2
JOSEFSON (129)	1946		1
VOGT (250)	1946	THIOURACIL	1
BAIN (55)	1947	P.T.U.	1
CAREN (41)	1949		1
EISENBERG (73)	1950	P.T.U.	1
ASTWOOD (4)	1951	A.T.S.	13
TROTTER (244)	1951	THIOURACIL	4
REVENO (215)	1964		9

Dans cette publication capitale, ASTWOOD codifie le traitement par ATS chez la femme enceinte et hyperthyroïdienne.

La statistique de ASTWOOD porte sur 19 femmes et 25 grossesses : en fait 8 grossesses sont survenues après arrêt du traitement par les ATS, et une n'est pas terminée à la date de la publication ; nous les excluons de la statistique ; il reste ainsi 13 femmes et 16 grossesses.

Le traitement prescrit par ASTWOOD comporte :

P.T.U. : 300 mg/24 heures en 3 fois ; puis, dès que la patiente est considérée comme euthyroïdienne, les doses sont réduites à 150 mg par 24 heures, puis 100 mg si cela est possible,

ou Mercaptoimidazole à la dose maximale de 100 mg/24 heures,

ou Méthylmercaptoimidazole à la dose de 5 mg 3 fois par jour.

L'iode ne fut pas associé.

Parmi ces 16 enfants, 3 sont prématurés.

Chez toutes les malades, le traitement a amené la sédation de tous les symptômes ; chez 3 femmes, il put même être interrompu avant la fin de la grossesse, respectivement à la fin du 1er trimestre, à 4 mois $\frac{1}{2}$ et à la fin du 2ème trimestre.

Les malades étaient suivies à intervalles réguliers toutes les 6 semaines ; dans aucun des cas une hypothyroïdie franche ne fut induite par la thérapeutique.

Résultats foetaux de ces 16 grossesses :

- 16 enfants nés vivants et normaux (sauf 1 atteint de pied bot), sans goître ni aucun signe de dysfonctionnement thyroïdien ; les enfants furent suivis par la suite pendant un certain temps (dont on ignore la durée), par des pédiatres ; cette surveillance ne révéla aucun symptôme particulier qui puisse être mis sur le compte d'une affection thyroïdienne.

ASTWOOD s'estime ainsi particulièrement satisfait de ce traitement. Selon lui, les ATS peuvent être prescrits tout au long d'une grossesse sans danger pour le fœtus ni pour la mère. Le bon contrôle de l'hyperthyroïdie est le meilleur garant de la bonne poursuite de la gestation. Mais le dosage des ATS doit être ajusté de telle sorte que soit créé chez la mère un état d'euthyroïdie ; en aucun cas le contrôle ne doit aboutir à l'hypothyroïdie : celle-ci peut être évitée par la réduction au minimum des doses d'ATS durant le dernier trimestre, à 150 ou même 100 mg/24 heures.

Mais l'auteur pense que l'euthyroïdie maternelle est également le garant de l'euthyroïdie du fœtus ; si, selon l'auteur, la thyroïde maternelle secrète encore une quantité normale d'hormones, il y a toute raison de penser que la thyroïde du fœtus ne sera pas déprimée par les doses appropriées données à la mère ; il suppose également que le fœtus est exposé à des concentrations moindres d'ATS.

Enfin, l'auteur suggère d'associer 20 à 25 cg de poudre de thyroxine par 24 heures, ce qui permettrait :

1°) Une augmentation des doses d'ATS, et de s'assurer ainsi d'un contrôle parfait de l'hyperthyroïdie.

2°) Tout en évitant l'hypothyroïdie maternelle.

Nous verrons plus tard ce que l'on doit penser d'une telle attitude en fonction des résultats cliniques obtenus par les autres auteurs, et de ce que nous a appris la physiologie.

De toute manière, ASTWOOD, en montrant que les doses d'ATS doivent être réduites dès l'euthyroïdie obtenue, en insistant sur le fait que l'hypothyroïdie maternelle doit être évitée formellement, a fait date par sa publication ; il pouvait en effet penser, avec bien d'autres auteurs, que la survenue de goître et d'hypothyroïdie chez le fœtus n'était que la conséquence d'un surdosage maternel.

Cependant, il n'en est pas toujours ainsi. Dans les séries que nous rapportons maintenant, dans bien des cas, nous n'avons aucune indication concernant les doses prescrites ; dans d'autres, effectivement, les doses ont été beaucoup trop élevées ; enfin et surtout, dans certains cas, les doses ont été réduites selon le schéma proposé par ASTWOOD et, malgré cela, il est survenu goître et hypothyroïdie chez le fœtus.

En outre, souvent, un traitement à dose élevée n'évite ni l'avortement, ni l'accouchement prématuré.

B - SERIES MALHEUREUSES DE MALADES TRAITEES PAR A.T.S.

KEYNES, 1944 :

1 goître fœtal.

DAVIS et FORBES (1945, 52) :

Mort de la mère au 6ème mois pour une cause inconnue : à l'autopsie, la thyroïde fœtale est hyperplasiée et hypertrophique. La mère prenait 200 mg de Thiouracil quand elle devint enceinte ; au 2ème mois, la dose est diminuée à 100 mg ; il n'y a eu aucun signe d'hypothyroïdie maternelle et les auteurs incriminent une action directe des ATS sur la thyroïde fœtale.

EATON (1945, 70) :

Cite le cas de 2 femmes traitées par Thiouracil ; l'une d'elles recevait 600 mg quand elle devint enceinte ; elle continua cette dose jusqu'au 3ème mois ; du 3ème au 5ème mois, elle fut réduite à 400 mg, puis à 200 mg jusqu'à terme, où l'on pratique une césarienne pour des raisons obstétricales. Le M.B. n'était qu'à + 5%, 3 mois avant terme.

Le nouveau-né a un goître sans signes d'hypothyroïdie, encore visible au 3ème mois ; mais la croissance de l'enfant est normale.

PALMER (1945, 193) :

Décollement prématuré du placenta ; décès maternel.

FRIESLEBEN et KJERULF-JENSEN (1947, 76) :

Décrivent le décès d'une femme au 5ème mois par insuffisance cardiaque aiguë ; la thyroïde fœtale est hypertrophique et hyperplasique.

WHITELAW (1947, 259) :

Traite 3 femmes par le Thiouracil (doses ?) :

- 1 avortement à 3 mois,
- 1 délivrance spontanée d'un enfant normal,
- 1 enfant anencéphalique, chez lequel l'autopsie montrera une thyroïde normale.

HONE (1948, 115) :

Traite 2 femmes par les A.T.S. (doses ?) :

- 1 enfant né avec un goître suffocant en état de détresse respiratoire,
- 1 enfant mort-né par hémorragie cérébrale.

VEREL (1949, 253) :

1 goître fœtal.

D'ABREN et WOOD (1950, 63) :

1 enfant né avec un gros goître qui nécessite une thyroïdectomie.

LUND (1950, 147) :
1 goître fœtal.

HEPNER (1952, 111) :
1 goître suffocant.

KEYNES (1952, 132) :

Rapporte le 1er cas de goître obstructif avec détresse respiratoire, et accompagné d'hypothyroïdie congénitale marquée par un retard d'ossification, chez un nouveau-né dont la mère avait reçu méthylthiouracil et thyroxine (doses ?) durant toute sa grossesse.

L'auteur rapporte également une double série de femmes traitées par ATS, particulièrement instructive :

1°) Deux femmes ne reçoivent des ATS que durant une courte période de leur grossesse : elles eurent des enfants normaux sans goître ni hypothyroïdie.

2°) Six femmes reçoivent des ATS pendant une période plus longue : les conséquences fœtales de ce traitement sont :

- 2 jumeaux prématurés,
- 2 enfants hypothyroïdiens avec goître,
- 1 enfant hypothyroïdien sans goître,
- 2 enfants avec goître.

SELIGMAN (1952, 237) :

- 1 goître simple fœtal
- 1 décès par goître suffocant asphyxique au moment de la naissance.

SAYE (1952, 236) :

Rapporte un cas d'hyperplasie thyroïdienne chez 2 jumeaux dont la mère avait reçu du P.T.U. à la dose de 400 mg/24 heures et du Lugol fort : 30 gouttes par 24 heures durant les 5 derniers mois de sa grossesse.

1°) L'affection maternelle est parfaitement améliorée avec réduction du M.B. de + 33 % à + 11 %.

2°) Le 1er enfant mort-né présente à la naissance un énorme goître : à l'autopsie, la thyroïde pèse 32 g (poids normal pour un nouveau-né : 1 g), avec des dimensions de 4,5 x 2,6 x 3,6 cm.

3°) Le 2ème enfant a également un goître, mais qui n'est pas source de détresse respiratoire : l'enfant est normal par ailleurs.

NORAH ELPHINSTONE (1963, 69) :

A décrit le cas d'un enfant né avec goître et hypothyroïdie (inclus dans la statistique de KEYNES), dont la mère, vue pour la 1ère fois au 5ème mois, était atteinte d'une sérieuse hyperthyroïdie qui évoluait depuis 15 mois. Elle reçoit 200 mg de méthylthiouracil par 24 heures durant les 4 derniers mois de sa grossesse. Dès le 2ème jour sont particulièrement nets les signes d'hypothyroïdie chez ce nouveau-né, qui conser-

vera un retard mental définitif.

NORAH ELPHINSTONE précise que la mère elle-même était en état d'hypothyroïdie à la fin de sa grossesse ; un M.B. pratiqué au 13ème jour du post-partum est à - 5 % et le cholestérol à 3,75 g.

MORRIS (1953, 168) :

Décrit un cas d'hypothyroïdie fœtale, la mère n'ayant pris que des doses modérées de M.T.U. : 100 mg/24 heures de la 15ème semaine à la fin de sa grossesse.

Les signes cliniques d'hypothyroïdie avec petit goître, selon l'auteur, sont évidents dès le 3ème jour, avec :

- un retard des points d'ossification,
- un cholestérol à 3,12 g,
- un bas voltage à l'E.C.G.

Quant au retard mental, dans ce cas, il est difficile de savoir s'il est dû à la souffrance in utero du fœtus hypothyroïdien, ou à une hydrocéphalie qui apparaît vers le 8ème mois ; l'enfant était euthyroïdien à la 8ème semaine grâce à l'hormonothérapie.

PEARLMAN (1954, 191) :

Publie un cas d'enfant né en hypothyroïdie avec 1 goître, dont la mère recevait 200 mg de P.T.U. par 24 heures, dose que l'on dû augmenter à 300 mg le dernier mois de la gestation. Cette femme prenait en outre 10 gouttes de Lugol.

PIPPER et ROSEN (1954, 190) :

L'enquête personnelle des auteurs porte sur 13 femmes et 16 grossesses traitées

- soit par M.T.U. à la dose initiale de 400-500 mg/24 h,
- soit par P.T.U. à la dose initiale de 300 mg/24 h,
- soit par méthylmercapto-imidazole à la dose initiale de 150 mg/24 h.

Les doses sont réduites dès que les conditions cliniques s'améliorent et que le M.B. approche la normale (on ne signale pas si cette normale est celle des sujets adultes non en état de gestation ou la normale pour une femme gestante). Le traitement est arrêté 2 mois avant le terme.

Résultats :

- 11 bébés viables, dont 1 aura un retard mental (mais il est difficile d'affirmer là qu'il s'agit d'une complication des A.T.S., car le frère aîné de cet enfant, qui ne fut pas soumis aux ATS pendant sa vie fœtale, a également un retard mental). Ces enfants sont suivis pendant 2 ans.
- 4 avortements et 1 mort-né, soit une perte fœtale de 31 %.

SALM (1954, 232) :

Rapporte le cas d'une femme qui a reçu du méthylthiouracil pendant une grossesse et dont l'enfant, mort-né par hémorragie méningée, est porteur d'un goître.

AARON (1955, 5) :

Publie un cas de goître obstructif chez un enfant né en état de détresse respiratoire. La mère de cet enfant avait absorbé sur les conseils de son médecin du P.T.U. à la dose de 300 mg/24 h. pour une diarrhée par colite ulcéreuse, pendant un mois avant le début de la grossesse, et pendant toute sa grossesse.

L'enfant ne présente pas de signes évidents d'hypothyroïdie à la naissance ; les points d'ossification sont normaux.

Le deuxième jour est pratiqué un test à l'I 131 (4 μ Ci) :

Fixation : 77,3 % à la 5ème heure	
78,6 % à la 24ème heure	(valeurs normales pour
72 % à la 48ème heure	la première semaine de
47,4 % le 12ème jour	vie)

Le sixième jour, B.E.I. de l'enfant : 5 % .

A 4 mois $\frac{1}{2}$, l'enfant a un âge osseux normal ; à 9 mois, il est dans un état psychique et physique strictement normal ; le goître est à peine perceptible.

WALDINGER (1955, 260) :

Rapporte le cas d'un enfant né avec un petit goître qui sera encore palpable à 6 mois. Le développement ultérieur de l'enfant est normal.

GORDON (1956, 99) :

Publie un cas de mort néonatale par détresse respiratoire due à un goître énorme chez un fœtus dont la mère avait été traitée par P.T.U.

BRANCH (1957, 19) :

Il s'agit d'une femme de 41 ans qui, au 3ème mois d'une grossesse, consulte pour une hyperthyroïdie qui évoluait depuis 7 mois.

- Traitement : Propylthiouracil : 300 mg/24 h

Lugol : 15 gouttes par 24 heures

Durée : les 6 dernières semaines de la grossesse.

- Evolution de l'hyperthyroïdie :

Disparition de tous signes 6 à 8 semaines après le début du traitement.

Enfant :

- Une semaine après le terme, donne naissance à 2 jumelles, qui sont portées d'un goître d'environ 7 x 3 x 2 cm.

- Les goîtres diminuent progressivement et disparaissent totalement à 9 mois.

- Les enfants n'ont présenté aucun signe d'hypothyroïdie.

PLATOU (1957, 196) :

1er cas : La mère reçoit 300 mg de propylthiouracil/24 heures + 18 cg de poudre de thyroïde, environ du 5ème au 8ème mois de grossesse.

- Le travail survient au 8ème mois,

- L'enfant naît avec goître et hypothyroïdie. Le retard mental est définitif.

2ème cas : La mère reçoit 350 mg de propylthiouracil/24 heures pendant toute sa grossesse. L'enfant naît avec un goître obstructif et meurt en état d'asphyxie quelques minutes après la naissance.

E. MAN (1958, 157) :

1°) Cite 5 cas d'enfants nés avec goître, dont les mères avaient été maintenues durant toute leur grossesse à des doses d'antithyroïdiens aussi élevées qu'avant la conception : chez 2 de ces femmes avaient d'ailleurs été notés des signes d'hypothyroïdie.

2°) Evelyn MAN nous propose également 5 cas personnels de femmes enceintes hyperthyroïdiennes, traitées par A.T.S. Elle nous signale qu'elle a toujours prescrit dans chaque cas la dose minimale.

1er cas : Lugol : 7 gouttes ; P.T.U. : 100 mg/24 heures, durant toute la grossesse.
L'enfant naît hypothyroïdien.

2ème cas : IK : 5 gouttes ; P.T.U. : 100 mg les trois premiers mois.
L'enfant est normal.

3ème cas : Lugol et P.T.U. : 300 mg/24 h de la 15ème à la 35ème semaines,
150 mg/24 h de la 35ème à la 39ème semaines.
Accouchement à la 41ème semaine : enfant normal.

4ème cas : Lugol : 10 gouttes ;
P.T.U. : 300 mg jusqu'à la 4ème semaine,
150 mg jusqu'à la 24ème semaine,
100 mg jusqu'à terme.
Enfant normal.

5ème cas : Pas de Lugol ;
P.T.U. : 100 mg jusqu'à la 14ème semaine,
50 mg jusqu'à la 32ème semaine.
Enfant normal.

Voici les valeurs du B.E.I. de la mère au moment de l'accouchement et de l'enfant, au moment de la naissance (sang du cordon), et quelques jours plus tard. On peut s'étonner que, dans le cas n° 1, l'enfant soit né en état d'hypothyroïdie.

Cas	Mère	Enfant		
		Cordon	48 h	5ème jour
1er	9,7	8,3	12,4	12,5
2ème	10,1	6,8	12,6	
3ème	6,6	5,5	15,4	12,1
4ème	6,2			11,1
5ème	7,0	6,2		11,8

E. MAN, qui est très attentive à maintenir durant la grossesse le B.E.I. à sa valeur normale de grossesse, constate que, dans le cas n° 3, où la mère a cependant eu un B.E.I. à 5 %, puis à 4,5 % pendant environ 6 semaines, celle-ci a, malgré cela, donné naissance à un enfant normal.

- A la 15ème semaine, au diagnostic d'hyperthyroïdie : BEI : 14,5 %
- A la 20ème semaine : 12 %
- A la 25ème semaine : 8 %
- A la 30ème semaine : 6 %
- A la 35ème semaine : 5 %
- A la 39ème semaine : 4,5 %
- A la 41ème semaine : 6,2 %

Différents dosages de BEI dans le cas n° 4 :

- 5ème semaine : 4,5 %
- 15ème semaine : 6
- 18ème semaine : 9
- 22ème semaine : 6
- 26ème semaine : 5,5 %
- 32ème semaine : 8
- 35ème semaine : 7,5
- 40ème semaine : 6,2

Rappelons que E. MAN a situé entre 5,5 et 10,5 % les valeurs limites euthyroïdiennes du taux du BEI durant la grossesse.

BECKER (1959, 25) :

- 5 avortements
- 2 mort-nés
- 1 petit goître simple
- 1 hypothyroïdie avec goître
- 1 goître mortel par suffocation.

HAWE (1962, 106) :

- 5 avortements
- 1 Basedow néonatal
- 1 hypothyroïdie fœtale
- 1 décès maternel.

CROOKS et WAYNES (1960, 38) :

Traient douze femmes enceintes hyperthyroïdiennes avec du perchlorate de potassium ; chez toutes, les auteurs obtiennent un bon contrôle de l'hyperthyroïdie ; un seul des enfants n'a présenté qu'un petit goître qui disparut en 6 semaines.

GREENMAN (1962, 94) :

Il s'agit de trois malades déjà traitées par A.T.S. avant leur grossesse.

L'hyperthyroïdie est bien contrôlée chez 2 de ces femmes. Elles donnent naissance à deux enfants normaux (1 né à terme, l'autre prématuré à la 37ème semaine), qui ont un développement normal à 1 an.

Chez la 3ème, l'hyperthyroïdie est mal contrôlée (l'enfant naît avec une malformation congénitale de la hanche).

1er cas : - La mère prenait 100 à 450 mg de P.T.U./24 heures ;
- Les BEI maternels ont des valeurs normales pour l'état de gestation.

2ème cas : P.T.U. : 300 mg/24 h jusqu'à la 17ème semaine
150 mg " " 26ème semaine
75 mg " " 30ème semaine
Enfant né à la 30ème semaine
BEI : 8,3 à la 13ème semaine 5,0 à la 23ème semaine
5,8 à la 15ème semaine 3,1 à la 26ème semaine
8,3 à la 17ème semaine 5,5 à la 32ème semaine
4,9 à la 20ème semaine

3ème cas : P.T.U. : 300 mg jusqu'à la 16ème semaine
100 à 200 mg jusqu'à terme
BEI : 13,4 à la 14ème semaine 8,2 à la 24ème semaine
14,0 à la 16ème semaine 8,7 à la 32ème semaine
6,2 à la 22ème semaine

Cas non publié de CRIGGLER (1964) :

La mère a pris 300 mg de propylthiouracil/24 heures tout au long de la grossesse.

L'enfant, à la naissance, avait un PBI de 1,1 % ; au 9ème jour, il était redevenu euthyroïdien, avec un PBI de 7,4 %, et une fixation thyroïdienne de 75 %.

Mais, malgré un retour spontané à une fonction thyroïdienne normale, l'enfant présente un retard mental sévère définitif.

REVENO et ROZENBAUM (215), en 1964, relatent leur expérience de 20 ans de traitement antithyroïdien ; ils font état de 9 cas d'hyperthyroïdie traitée chez la femme enceinte par A.T.S.

Chez une femme, la thérapeutique avait été entreprise avant la grossesse.

Pour les autres, elle est entreprise :

- au 1er mois, pour 1 femme
- au 2ème mois, pour 1 femme
- au 3ème mois, pour 3 femmes
- au 4ème mois, pour 1 femme
- au 5ème mois, pour 1 femme.

Les A.T.S. employés ont été :

- Propylthiouracil à la dose de 100 à 200 mg/24 heures

- Méthymazole à la dose de 10 à 20 mg/24 heures
- Perchlorate de K à la dose de 200 mg/24 heures

Dès que la rémission a été jugée satisfaisante, les doses ont été réduites au 1/3 de la dose initiale, soit environ 4 à 8 semaines après le début de la thérapeutique.

Les A.T.S. ont été poursuivis jusqu'à la 28ème semaine pour chaque femme, puis remplacés par du Lugol (dose ?) jusqu'au terme.

Dans chaque cas, la grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans complication et les enfants sont nés normaux.

HERBST et SELENKOV (1965, 108) :

Traitent 24 femmes, qui totalisent 32 grossesses, selon le schéma d'ASTWOOD :

- A.T.S. à doses décroissantes
- Extraits thyroïdiens associés dès l'euthyroïdie obtenue : 180 mg par 24 heures.

Le résultat fœtal est :

- 29 enfants normaux, sans goître, dont 4 sont prématurés de 2 à 3 semaines ; 2 de ces enfants sont nés d'une mère atteinte de maladie hypertensive.

- 3 avortements, dont 2 sont sans rapport avec l'hyperthyroïdie. L'un est survenu chez une patiente hypertensive, l'autre chez une femme qui avait contracté la rubéole au 1er trimestre, le 3ème chez une malade en rechute d'hyperthyroïdie et non traitée.

La statistique de BURROW (1965, 14) porte sur 30 femmes et 41 grossesses, traitées par A.T.S., avec ou sans iode, durant leur gestation, entre 1950 et 1964.

Résultats :

1°) 6 femmes sur 30 furent mal contrôlées, malgré la prise quotidienne, chez 3 d'entre elles, de 300 mg d'A.T.S.

2°) - 5 morts fœtales, comportant :

- . 3 avortements
- . 1 grossesse ectopique
- . 1 mort-né

- 5 enfants porteurs d'un goître non obstructif, dont l'un avec hypothyroïdie.

- 1 enfant hypothyroïdien, avec retard mental définitif, mais sans goître.

- 1 enfant qui présentera un Basedow à l'âge de 2 ans.

- 1 enfant mongolien.

- 1 enfant avec une cryptorchidie.

Restent 27 enfants nés vivants et normaux sur 41 grossesses.

Les doses d'A.T.S. prescrites ont été :

1°) Au cours des 28 grossesses qui ont donné 1 enfant normal :

Durant le 1er trimestre :

- pour 6, une dose égale ou inférieure à 100 mg
- pour 5, une dose égale ou inférieure à 200 mg
- pour 2, une dose égale ou inférieure à 300 mg
- pour 1, une dose supérieure à 300 mg.

Durant le 2ème trimestre :

- pour 7, une dose égale ou inférieure à 100 mg
- pour 8, une dose égale ou inférieure à 200 mg
- pour 1, une dose égale ou inférieure à 300 mg

Durant le 3ème trimestre :

- pour 11, une dose égale ou inférieure à 100 mg
- pour 8, une dose égale ou inférieure à 200 mg
- pour 5, une dose égale ou inférieure à 300 mg
- pour 1, une dose située entre 300 et 450 mg.

L'auteur signale que les A.T.S. ont été prescrits à doses suffisantes pour contrôler l'hyperthyroïdie, et que ces doses ont été le plus rapidement possible abaissées dès l'euthyroïdie obtenue, au minimum nécessaire pour éviter une rechute.

2°) Les mères des enfants nés avec un goître avaient une dose de :

- 300 mg/24 heures durant les 6 premiers mois de la gestation pour 3 femmes ;
 - 200 mg/24 heures durant le second trimestre) pour la
 - 100 mg/24 heures durant le troisième trimestre) 4ème femme ;
 - la dernière n'avait reçu que 150 mg durant les 8 premiers mois.
- La thérapeutique avait été arrêtée au dernier mois.

3°) Les trois mères qui ont eu un enfant hyperthyroïdien (à 2 ans), un enfant mongolien et un enfant avec cryptorchidie, ont pris entre 100 et 300 mg d'A.T.S./24 heures durant les 6 premiers mois.

LA THERAPEUTIQUE IODEE CHEZ LA FEMME ENCEINTE HYPERTHYROIDIENNE

On pourrait penser la thérapeutique iodée a priori suffisante pour traiter une affection qui connaîtrait le plus souvent une rémission en période de grossesse.

En fait, il faut s'opposer à l'administration d'iode chez une femme enceinte, pour traiter une maladie de Basedow :

Il s'agit essentiellement des conséquences d'une surcharge iodée chez le fœtus ; nous avons montré que celle-ci peut induire un goître asphyxique mortel à la naissance de l'enfant, ou une hypothyroïdie.

1°) Les quantités d'iode qu'absorberait la mère, si elle était traitée pendant 9 mois par 40 gouttes de Lugol fort, seraient : $260 \text{ mg} \times 273 \text{ jours} = 70 \text{ g environ}$.

Or, les quantités absorbées par les femmes au cours de leur grossesse, dans les exemples que nous avons cités de goître fœtal, sont :

- 1er cas de GALINA :
pour 234 g IK 173 g I
- Cas de BONGIOVANNI (Basedow traité par IK) :
187 g I
- Cas de ANDERSON :
19,8 g I
- Cas de MORGANS et TROTTER :
6,55 g I

Il n'est donc pas nécessaire d'atteindre les doses massives des cas de BONGIOVANNI et de GALINA pour créer un goître fœtal ; et les doses qui seraient administrées à la mère hyperthyroïdienne, même pour X gouttes de Lugol fort (environ 17,5 g en 9 mois), sont de l'ordre de celles qui sont susceptibles d'être goïtrigènes.

Ce seul fait nous paraît être une contre-indication absolue au traitement de l'hyperthyroïdie de la femme enceinte par le Lugol.

2°) D'autre part, si nous n'avons pas manqué de souligner l'extrême rareté de la survenue de goître et d'hypothyroïdie chez l'adulte soumis à une surcharge iodée, le fait paraît moins rare chez l'enfant. FALLIERS (1960, 85) trouve en effet deux cas de goître parmi 101 enfants asthmatiques recevant de l'iodure de potassium.

Peut-on suggérer que la thyroïde fœtale pourrait encore être plus sensible à un excès d'iode ? Il existe deux arguments en cette faveur :

a) C'est la très forte captation de l'iode par la thyroïde fœtale. BEIERWALTES l'a évaluée comme étant de 2 à 10 fois supérieure à la captation maternelle.

b) Dans l'hyperthyroïdie, où l'accumulation horaire de l'iode stable 127 est beaucoup plus intense que chez le sujet euthyroïdien, l'inhibition de l'hormono-génèse par iodure est plus aisément obtenue que chez l'euthyroïdien, alors même que la concentration des iodures sériques ne dépasse pas 5 % (SAVOIE, 228), alors que la concentration physiologique est 0,3 % pour un espace iodure de 25 litres. L'auteur résume : plus la glande est active et avide d'iode, plus faibles sont les concentrations d'iodure nécessaires pour obtenir le blocage de la synthèse hormonale.

Ne peut-on pas étendre cette notion au fœtus, dont la demi-vie de l'iode thyroïdien a été trouvée beaucoup plus courte que chez l'adulte, et dont l'histologie nous a montré que la thyroïde fœtale est en hyperfonctionnement ; le fœtus pourrait ainsi être d'autant plus apte à faire un trouble acquis de l'hormono-génèse que sa thyroïde est plus active que celle d'un adulte ?

3°) Nous soulignerons plus loin que tous les auteurs ont mis en exergue la nécessité de respecter l'euthyroïdie chez la femme enceinte, précisément en raison des conséquences sur le fœtus que peut avoir l'hypothyroïdie maternelle ; un des meilleurs moyens d'apprécier cette euthyroïdie reste le dosage du P.B.I. ; or, l'administration d'iode à la mère élève artificiellement le P.B.I. et du même coup supprime cette référence.

Mais là, comme nous le verrons avec les A.T.S., ce qui est en cause dans la survenue d'un goître ou d'une hypothyroïdie fœtale, ce n'est pas l'hypothyroïdie maternelle, mais l'excès d'iode chez le fœtus.

4°) En définitive, la seule indication du Lugol au cours d'une hyperthyroïdie chez une femme enceinte ne peut être que sa prescription durant une période courte, à titre pré-opératoire (aucun cas de goître fœtal n'a été décrit en ce cas).

En conclusion, même si certains auteurs ont pu traiter des hyperthyroïdies au cours de la grossesse par le Lugol, ou par des composés iodés organiques (ce qui revient au même puisque ces corps n'agissent que par l'iode libéré), sans dommage pour le fœtus, le risque existe, trop important, de goître obstructif ou d'hypothyroïdie pour qu'il puisse être couru. Nous pensons que la thérapie iodée chez la femme enceinte doit être prescrite.

ASSOCIATION DE L'IODE AUX A.T.S.

Peut-on associer l'iode aux A.T.S. ?

Cela a été préconisé par HEPNER (1952, 111) qui, ayant fait la revue de la littérature à cette époque, avait constaté qu'aucun enfant né d'une mère qui avait reçu, outre des A.T.S., également de l'iode, n'était ni goîtreux, ni hypothyroïdien.

Aussi, recommanda-t-il cette association, pensant que l'iode pourrait inhiber l'hypersécrétion de T.S.H. fœtale consécutive aux A.T.S.

Si on n'administre que V gouttes, dont d'ailleurs on peut douter de l'efficacité, la mère absorbe environ 9 g I pendant sa grossesse. Or, nous avons cité certains cas où un goître fœtal est survenu pour des doses inférieures.

Si l'administration d'iode à ces faibles doses a pu se faire sans créer de goître fœtal (PIPPER et ROSEN 1964, 190 ; E. MAN -encore que cette dernière ait à déplorer une hypothyroïdie parmi les 5 enfants traités-) nous ne pouvons retenir l'opinion de ces auteurs, selon lesquels il faudrait faire une distinction entre les doses massives absorbées en cas d'asthme par exemple, ou d'affection rhumatismale, et les petites doses associées aux A.T.S., qu'un auteur qualifie de physiologiques.

Peut-on qualifier de physiologiques des doses, même modérées (V gouttes), lorsqu'elles sont susceptibles de créer un goître ?

BRANCH (1957, 19), qui présente le cas de deux jumelles nées avec un goître, et dont la mère avait reçu des A.T.S. et de l'iode, relève que cette hypothèse du rôle antigôitrigène de l'iode en pareil cas, doit être fausse.

PEARLMAN (1954, 191) publie également le cas d'un enfant né en hypothyroïdie, dont la mère recevait du P.T.U. et du Lugol.

En conclusion, si pour la mère l'iode peut réellement être une thérapeutique, chez le fœtus, dont nous avons montré que l'axe hypophyso-thyroïdien est fonctionnel, l'iode ne peut qu'ajouter à l'action goitrigène et hypothyroïdienne des A.T.S., au lieu de la diminuer.

L'IODE A TITRE POST-OPERATOIRE

Doit-on prescrire, ainsi que le préconise BELL (1950, 16), quelques gouttes de Lugol après thyroïdectomie ?

Celui-ci pense que la thyroïdectomie maternelle est susceptible d'induire une carence iodée chez le fœtus. Nous n'en voyons pas très bien les raisons ; il faudrait pour cela que la clearance rénale de l'iode soit supérieure à la clearance placentaire. L'énorme débit sanguin du placenta (1 litre/minute) rend cette hypothèse peu probable. D'autre part, nous avons vu avec quelle rapidité la thyroïde fœtale capte l'iode, et puisque le maximum de fixation est atteint entre la 6ème et la 12ème heures.

Nous venons de montrer que les quantités d'iode apportées par V gouttes de Lugol fort au cours d'une grossesse sont suffisantes, au contraire, pour déterminer un goître chez le fœtus.

Aussi, pensons-nous que cette thérapeutique "d'appoint" est non seulement inutile, mais encore qu'elle risque d'être nuisible pour la thyroïde fœtale.

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS PAR LES A.T.S.

A - EFFETS DES A.T.S. SUR LA POURSUITE DE LA GROSSESSE

1°) Les avortements :

a - Sur 244 femmes (268 grossesses) enceintes hyperthyroïdiennes traitées par A.T.S. et retrouvées dans la littérature anglo-saxonne et américaine, nous notons :

- 17 avortements (les 5 avortements qui se sont produits avant que les A.T.S. aient pu agir sont exclus),
- 4 morts-nés,
- 1 hémorragie cérébrale,
- 1 hémorragie méningée,

soit 23 pertes fœtales (auxquelles il faut ajouter 3 décès par goître suffocant), soit un pourcentage de $23/217 = 9 \%$.

Ainsi, presque 1 femme sur 10 traitée par A.T.S. durant une grossesse risque de voir celle-ci s'interrompre avant terme.

b - Nous comparons avec les résultats de la thyroïdectomie :

- 17 pertes fœtales pour 311 grossesses, soit un pourcentage de 5,4 %.

c - Il est instructif de reprendre les statistiques des auteurs qui ont pu utiliser les A.T.S. à doses minimales :

- ASTWOOD (1951) : pour 13 femmes et 16 grossesses, aucun avortement.
- HERBST et SELENKOV : pour 24 femmes et 32 grossesses, 3 avortements.
- REVEND : pour 9 femmes, aucun avortement.

Les auteurs totalisent à eux seuls 57 grossesses traitées par A.T.S. à doses minimales.

Pourcentage d'avortements concernant leurs séries : $3/57 = 0,054 = 5,4 \%$.

Force nous est donc de conclure que ces deux faits étroitement associés : codification du traitement telle qu'elle a été dressée par ASTWOOD, et surveillance clinique et biologique et régulière et fréquente de la femme hyperthyroïdienne enceinte, assurent à la mère une garantie sur l'issue de sa gestation aussi satisfaisante qu'après thyroïdectomie.

d - Il serait tentant de conclure qu'un surdosage en A.T.S. introduit des risques d'avortement.

L'hypothyroïdie en soi est une cause discutée d'avortement. Les obstétriciens l'accusent; en particulier lorsqu'elle est infra-clinique, d'être au premier plan des causes d'avortement. (Rappelons à ce propos

qu'un PBI qui reste bas ou qui chute pendant une grossesse peut n'être que le témoin de la chute des oestrogènes).

Les statistiques chez des femmes franchement hypothyroïdiennes sont diverses :

- HODGES (1957, 120) présente 1 femme de 25 ans en grande hypothyroïdie depuis l'âge de 15 ans, qui a mené à terme 6 grossesses sans traitement substitutif.

- Voir E. MAN.

- ROSE et RUSSEL (1957, 289) présentent une jeune femme de 35 ans qui, dans un but abortif, interrompt dès le début d'une grossesse les extraits thyroïdiens prescrits après une thyroïdectomie totale pour cancer. La malade est vue au 3ème mois, en plein myxœdème, avec un PBI et 1,4 μ % mais l'avortement ne s'était pas produit.

- Voir aussi étude de GREENMAN.

- PARKIN et GREEN (1943, 199) rapportent le cas de 6 femmes hypothyroïdiennes non traitées, qui totalisent 9 grossesses :

- . 6 seront menées à terme,
- . 3 avortements.

On peut d'emblée souligner qu'il s'agit là d'un pourcentage moins élevé que celui observé dans les hyperthyroïdies non traitées, et cité par GARDINER-HILL.

e - Finalement, nous manquons de renseignements pour savoir à quelle cause attribuer ce nombre élevé d'avortements parmi les femmes hyperthyroïdiennes traitées par A.T.S. :

- Hyperthyroïdie mal contrôlée, ayant nécessité des doses élevées d'A.T.S. ?
- Ou au contraire hypothyroïdie par surdosage ?

2°) Accouchements prématurés :

Parmi les complications de l'hyperthyroïdie traitée par A.T.S., nous relevons quelques accouchements prématurés.

De même que pour les avortements, nous n'avons qu'un nombre limité de renseignements, et, la plupart du temps, nous ne savons si nous devons mettre ce fait sur le compte de l'hyperthyroïdie insuffisamment contrôlée, ou d'un surdosage conduisant à une hypothyroïdie fruste : il semble que les deux causes puissent être invoquées.

Nous commencerons par ASTWOOD (1951, 4); dont nous rappelons qu'ayant traité ses malades avec des doses minimales, il n'a dans sa statistique ni avortement, ni goître, ni hypothyroïdie; or, sur 16 grossesses, 3 se terminent très prématurément, dont nous savons pour 2 cas que l'hyperthyroïdie maternelle avait été sévère, mais bien contrôlée:

1er cas : L'hyperthyroïdie de la mère, très sévère durant les 3 premiers mois de la gestation, a pu être contrôlée en 1 mois par les A.T.S. L'accouchement a eu lieu à 7 mois $\frac{1}{2}$ d'un enfant qui ne pèse que 900 g et qui restera 3 mois dans un service spécialisé.

2ème cas : Accouchement à 6 mois d'un enfant normal, pesant 2 kgs, chez une femme dont l'hyperthyroïdie avait été sévère durant le 1er trimestre.

3ème cas : Accouchement à la fin du 8ème mois d'un enfant pesant 1,900 kg.

HAME relate 2 accouchements prématurés, mais plus proches du terme :

1er cas : A 38 semaines; la patiente avait été traitée par 30 mg de Carbimazole de la 26ème à la 38ème semaine pour une sévère hyperthyroïdie datant du début de la grossesse.

2ème cas : A 36 semaines, où il s'agissait au début d'une forme bénigne, traitée uniquement par repos et sédatifs. Or, la patiente fait une sévère rechute après l'accouchement prématuré.

KEYNES, dans sa série de 6 femmes qui ont reçu des A.T.S. pendant une longue période de leur grossesse, signale l'accouchement prématuré de 2 jumeaux.

HERBST et SELENKOV, ayant traité 24 femmes pour 32 grossesses, ne signalent que 4 prématurés de 2 à 3 semaines; 2 de ces cas étant ceux de femmes atteintes d'hypertension artérielle.

B - HYPOTHYROIDIE MATERNELLE ET HYPOTHYROIDIE FOETALE

1°) Certains auteurs sont partisans des A.T.S. chez la femme enceinte et hyperthyroïdienne :

Le sont évidemment ceux qui ont eu de bons résultats maternels et qui n'ont eu à enregistrer ni goître ni hypothyroïdie chez le fœtus. Nous avons vu qu'ils sont peu nombreux.

a - Surveillance des hyperthyroïdiennes enceintes traitées par A.T.S.

Il faut souligner que ces auteurs, en particulier ASTWOOD, HERBST, REVEND, E. MAN :

- n'ignorent aucun des risques auxquels ils soumettent le fœtus éventuellement ;
- s'imposent, précisément afin d'éviter une hypothyroïdie chez la mère, une surveillance clinique et biologique étroite :
 - . clinique : les femmes sont vues très régulièrement, au moins toutes les 4 semaines, aux fins en particulier d'adapter la posologie au minimum requis,
 - . biologique : BEI et fixation in vitro de la T3 sont pratiquées une fois par trimestre ; nous pensons qu'ils doivent l'être une fois par mois, précisément pour s'assurer qu'il n'y a pas surdosage ;
- connaissent bien l'aspect particulier pris par la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse ;
- insistent sur le fait (du moins les trois derniers) que rendre euthyroïdienne une femme hyperthyroïdienne enceinte, c'est ramener ses constantes biologiques aux valeurs qu'elles prennent au cours de la grossesse euthyroïdienne, et non pas aux valeurs de l'euthyroïdie chez la femme adulte non enceinte. C'est donc ramener un taux de PBI entre 7 et 11 % , et non pas entre 4 et 6 % ;
- enfin rappellent que la dose minimale d'extraits thyroïdiens à prescrire dès l'euthyroïdie obtenue est de 120 mg, une dose inférieure serait inefficace ; nous verrons ultérieurement si même une telle dose modérée n'est pas tout autant inefficace.

b - Effectivement, traitées selon cette méthode, avec ou sans thyroxine, les malades de HERBST, ASTWOOD, REVEND, KEYNES (1952) n'ont à déplorer aucun goître, aucune hypothyroïdie chez leur enfant.

En effet, il est le plus souvent vrai que ce sont les enfants des femmes qui ont pris des doses d'A.T.S. supérieures à 200 mg/24 h pendant une plus ou moins longue période de leur grossesse, qui ont un goître, ou naissent en état d'hypothyroïdie, et que, à l'inverse, le plus souvent, lorsque les doses ont été réduites dès l'euthyroïdie obtenue, l'enfant est né normal.

2°) Mais, selon BURROW, cette hypothèse selon laquelle l'appari-
tion du goître ou d'hypothyroïdie chez le fœtus n'est fonc-
tion que de la dose absorbée par la mère, est difficilement
soutenable :

D'une part :

- Six des malades de l'auteur, dont les enfants n'eurent pas de goître, ont reçu plus de 200 mg de P.T.U. par jour durant le dernier trimestre ;

- Une malade a même dû recevoir 450 mg de P.T.U. durant toute sa grossesse, et son enfant est né sans goître ;

- Le 1er cas cité par GREENMAN est identique.

A l'inverse :

- Une de ses malades n'a reçu que 150 mg/24 h durant les huit premiers mois, et l'enfant est né avec un goître ;

- Une autre, dans le même cas, n'a reçu que 100 mg durant le dernier trimestre ;

- Le cas cité par MORRIS est également démonstratif : la mère n'a absorbé que 100 mg de P.T.U./24 h de la 15ème semaine à la fin de sa grossesse ; or, son enfant est né non seulement goîtreux, mais hypothyroïdien

- De même, une des femmes soignées par E. MAN n'a pris que 100 mg de P.T.U./24 h pendant toute sa grossesse, mais associée à 7 gouttes de Lugol. Le bébé est né hypothyroïdien ;

- Egalement le cas décrit par DAVIS et FORBES : la mère ne prenait que 100 mg d'A.T.S., et la thyroïde du fœtus au 6ème mois était déjà hypertrophiée ;

- Enfin, un cas de PIPPER et ROSEN, qui ont pris soin de n'utiliser que des doses minimales, et qui cependant ont à déplorer un retard mental (il est vrai que, dans ce cas, existe peut-être un autre facteur).

BURROW conclut donc que la survenue d'un goître et/ou d'une hypothyroïdie chez le fœtus ne peut pas uniquement être fonction des doses reçues durant le dernier trimestre.

Il évoque d'autres causes possibles, et, au premier chef, comme tous les autres auteurs, l'hypothyroïdie maternelle.

3°) Il nous faut ouvrir un nouveau chapitre afin d'apprécier le danger que peut représenter l'hypothyroïdie maternelle pour le fœtus :

L'hypothyroïdie maternelle, en effet, est toujours apparue comme particulièrement redoutable :

- quant à l'évolution d'une grossesse en cours (nous l'avons vu),
- et quant aux conséquences sur le statut thyroïdien du fœtus.

Nous ne nous occuperons pas de l'éventuelle plus grande fréquence des anomalies congénitales, conséquence évoquée, mais non prouvée d'une hypothyroïdie maternelle ; de même, nous pensons avec ASTWOOD (1951) que si des anomalies congénitales ont été décrites après A.T.S., comme après iodo ou thyroïdectomie chez la mère, il n'y a pas raison de croire que le traitement est responsable (à moins que l'hypothyroïdie ne joue un rôle réel).

HODGES (1952, 120) présente une femme de 25 ans myxoédémateuse depuis 15 ans qui, sans aucun traitement substitutif, a eu 6 enfants ; mais dans la descendance de cette femme, on note :

- 1er enfant : décès le 1er jour,
- 2ème enfant : décès à 7 mois d'une infection respiratoire,
- 3ème enfant : idiot ; brachydactylie bilatérale des 5èmes doigts,
- 4ème enfant : double canino ; ectopie testiculaire gauche et Q.I. bas,
- 5ème enfant : mongolien,
- 6ème enfant : normal ; Q.I. indéterminé.

Evelyn MAN (1958, 157) rapporte de la littérature 24 grossesses chez 16 femmes myxoédémateuses non traitées. Il y a :

- 3 avortements,
- 1 prématuré,
- 7 morts-nés,
- 2 myxoédémateux,
- 4 retards mentaux,
- 5 enfants dont le développement ne sera pas normal,
- 2 enfants seulement sont décrits comme normaux.

Nous ferons part également d'une étude de GREENMAN (1962, 94), portant sur 19 femmes hypothyroïdiennes et 20 grossesses.

Ces 19 femmes sont divisées en trois groupes :

- Le 1er groupe comprend 6 femmes (7 grossesses) qui, avant leur grossesse, étaient en état d'hypothyroïdie certaine, conséquence d'une thyroïdectomie pratiquée quelques années plus tôt pour hyperthyroïdie ou pour cancer du corps thyroïde.

Elles furent traitées durant leur grossesse par 120 à 300 mg d'extraits thyroïdiens/24 heures.

Résultats :

- 5 enfants normaux.
- 1 mort-né. On en ignore la cause exacte : la mère était également diabétique, mais le diabète était bien équilibré, et les BEI avaient été à un taux satisfaisant durant toute la grossesse :

- à 18 semaines : 6,0 ‰	- à 30 semaines : 4,3 ‰
- à 20 semaines : 6,7	- à 33 semaines : 7,1
- à 23 semaines : 6,3	- à 36 semaines : 6,5
- à 26 semaines : 6,2	- à 39 semaines : 7,2

- 1 mort néonatale d'un enfant prématuré pesant 900 g ; le BEI de la mère était resté bas durant toute la grossesse ; les extraits thyroïdiens avaient cependant été prescrits à la dose de 24 cg, mais les auteurs ne peuvent être certains que la prescription était suivie.

- Le 2ème groupe comprend 7 femmes hypothyroïdiennes (hypothyroïdie acquise, ou avec goitre, ou par thyroïdectomie) non traitées ou insuffisamment traitées.

Il faut noter que 5 de ces femmes avaient dans leurs antécédents génitaux :

- 1, un enfant porteur d'anomalies congénitales,
- 2, respectivement 2 et 1 avortements spontanés,
- 1, un mort-né,
- 1, 3 enfants prématurés,
1 avortement spontané,
1 mort-né.

Pendant la grossesse étudiée, les BEI de ces femmes sont restés relativement bas, entre 3,4 et 6,8, valeurs que l'on doit comparer aux valeurs normales pour le laboratoire de l'auteur en ce qui concerne les grossesses euthyroïdiennes : 5,5 à 10,5 (ce qui ne diffère pas des valeurs données par E. MAN).

Résultats :

- 1 avortement spontané à 12 semaines.
- 1 mort-né de 2055 g à 38 semaines.

BEI :

- à la 9ème semaine : 3,8 ‰	- à la 22ème semaine : 5,1 ‰
- à la 11ème semaine : 3,4	- à la 29ème semaine : 6,0
- à la 14ème semaine : 4,4	- à la 35ème semaine : 5,9

- 4 enfants avec retard mental important :

- Le 1er est également porteur d'une cardiopathie congénitale. Sa mère avait pris des extraits thyroïdiens : 60 mg du 2ème mois jusqu'au terme.
BEI maternel : 6,8 à la 34ème semaine,
5,9 à la 37ème semaine.
- Le 2ème, délivré à terme ; le BEI maternel de 6,0 à la 19ème semaine, oscille ensuite entre 3,5 et 3,9 ‰ (mesuré 6 fois) jusqu'au terme. Il lui a été prescrit 60 mg d'extraits thyroïdiens à partir de la 28ème semaine, augmentés progressivement jusqu'à 240 mg à la 34ème semaine.

- Le 3ème, prématuré, né à la 29ème semaine.

BEI maternel : 5,4 ‰ à la 12ème semaine
5,4 ‰ à la 19ème semaine
4,8 ‰ à la 23ème semaine
5,8 ‰ à la 27ème semaine
6,2 ‰ à la 29ème semaine.

- Le 4ème, également prématuré.

BEI maternel à 8 mois $\frac{1}{2}$: 4,7 ‰.

- Le 3ème groupe comprend 6 patientes qui étaient suspectes cliniquement d'hypothyroïdie, mais avec, durant leur grossesse, des BEI aux valeurs normales, entre 5,5 et 9,7 ‰, bien qu'une seule ait reçu des extraits thyroïdiens, 90 mg/24 h pendant les 2ème, 3ème et 4ème mois.

Résultats :

- . 5 enfants nés vivants, euthyroïdiens à 8 mois d'âge.
- . 1 prématuré de 900 g à la 32ème semaine (mère atteinte d'une affection staphylococcique aigue).

En conclusion, si l'hypothyroïdie maternelle est bien en cause dans le deuxième groupe, par comparaison avec les deux autres groupes, et attestée par des BEI restés bas, le nombre d'avortements, de prématurés, de retards mentaux, paraît bien en relation avec une hypothyroïdie maternelle, puisque, dans ce groupe, il n'y a qu'un enfant normal sur 7 grossesses.

Mais l'auteur s'étonne que les 5 femmes hypothyroïdiennes du 1er groupe traitées par des doses d'extraits thyroïdiens apparemment suffisantes, et qui ont donné naissance à des enfants vivants et normaux, aient eu au cours de leur grossesse un ou plusieurs BEI inférieurs à 5,5 ‰.

Constatation également faite par BURROW parmi certaines de ses patientes traitées par A.T.S., et qui ont cependant eu un enfant euthyroïdien.

1er cas :

BEI de la mère :

5,9 ‰ à 15 semaines	6,1 ‰ à 29 semaines
5,1 ‰ à 18 semaines	5,6 ‰ à 33 semaines
6,1 ‰ à 22 semaines	6,0 ‰ à 34 semaines
7,5 ‰ à 26 semaines	

BEI de l'enfant :

8,2 ‰ à 4 jours	4,4 à 3 mois
6,4 ‰ à 6 semaines	Normal à 8 mois

2ème cas :

<u>La mère</u> :	4,8 à 22 semaines	<u>L'enfant</u> :	8,1 à 4 jours
	3,7 à 34 semaines		4,6 à 6 semaines
	3,4 à 39 semaines		4,1 à 4 mois
			normal à 1 an

3ème cas :

<u>La mère</u> :	4,7 % à 11 semaines	9,1 % à 28 semaines
	4,9 " à 13 "	8,9 " à 31 "
	6,3 " à 15 "	7,2 " à 32 "
	5,5 " à 17 "	8,0 " à 34 "
	6,4 " à 20 "	5,0 " à 39 "
	9,2 " à 23 "	
<u>L'enfant</u> :	10,0 % à 4 jours	5,2 % à 5 mois
	5,0 " à 10 semaines	normal à 1 an

4ème cas :

<u>La mère</u> :	5,1 % à 13 semaines	4,7 % à 33 semaines
	5,3 " à 21 "	7,5 " à 40 "
	4,5 " à 26 "	
<u>L'enfant</u> :	9,5 % à 4 jours	
	6,8 " à 4 mois	
	Normal à 1 an	

5ème cas :

<u>La mère</u> :	4,8 % à 11 semaines	6,1 % à 29 semaines
	5,4 " à 13 "	4,3 " à 32 "
	5,9 " à 19 "	3,7 " à 37 "
	7,2 " à 24 "	
<u>L'enfant</u> :	9,1 % à 4 jours	5,5 % à 4 mois
	9,1 " à 6 semaines	Normal à 1 an

Nous ne ferons pas la revue de la littérature concernant l'hypothyroïdie chez la femme enceinte, parceque les faits sont très complexes et nous éloigneraient de notre sujet.

4°) Cas particulier où l'hypothyroïdie maternelle est créée par un A.T.S. :

De toute manière, il est prescrit de laisser une femme enceinte en état d'hypothyroïdie, mais nous pensons qu'il faut différencier quant aux conséquences fœtales :

1 - L'hypothyroïdie du goître endémique, où, à côté de la carence iodée, jouent une ration alimentaire insuffisante et déséquilibrée, des facteurs héréditaires et la consanguinité.

PICKERING et FISCHER estiment que l'insuffisance thyroïdienne chez l'enfant est 10 à 20 fois plus fréquente dans sa forme liée à l'endémie

goitreuse que dans le type sporadique familial.

En ce qui concerne le crétinisme endémique, on sait que la réalité de l'insuffisance thyroïdienne fait l'objet du litige.

2 - Les hypothyroïdies maternelles par thyroïdectomie.

3 - Les hypothyroïdies créées chez la mère par ATS, et celles créées chez le fœtus par une surcharge iodée.

En effet, dans l'absolu, l'hypothyroïdie maternelle en soi, par thyroïdectomie par exemple, ne peut pas être cause :

- de goître chez le fœtus, puisque la TSH maternelle ne traverse pas la barrière placentaire ;
- d'hypothyroïdie fœtale, puisque le fœtus dispose d'une thyroïde fonctionnelle qui suffit à ses propres besoins.

Dans le cas d'une femme hyperthyroïdienne traitée par les ATS, le coupable vis à vis du fœtus n'est pas l'hypothyroïdie maternelle, mais l'ATS lui-même qui franchit la barrière placentaire et agit directement sur la thyroïde fœtale.

L'hypothyroïdie maternelle, traduite par un abaissement du taux de BEI, intervient ici :

1 - comme témoinnant qu'une dose trop élevée a été prescrite à la mère et que, comme telle, elle peut être génératrice de goître ou d'hypothyroïdie chez le fœtus ;

2 - pour impliquer que la sécrétion de thyroxine maternelle étant supprimée, elle ne peut plus s'opposer à l'action goitrigène des ATS chez le fœtus, ni assurer une thyroïdémie fœtale suffisante pour éviter l'hypothyroïdie.

En fait, nous avons vu ce que l'on doit penser de cela. Nous avons vu que la thyroxine maternelle endogène de toute manière est incapable de protéger le fœtus contre l'hypothyroïdie, si l'hormonogénèse fœtale est bloquée ou absente.

5°) Mais, en conclusion, il reste à expliquer pourquoi :

- Des doses fortes d'A.T.S. (cas de BURROW en particulier) ont pu rester sans conséquences fœtales ; et BURROW s'étonne que, sur les 24 femmes traitées par ses soins et qui ont eu un enfant normal, 9 avaient un BEI inférieur à 5,5 % durant leur grossesse. On peut également rappeler les cas n° 3 de E. MAN et n° 2 de GREENMAN.

- Des doses modérées ont pu créer un goître chez le fœtus ou une hypothyroïdie (MORIS, E. MAN).

On peut alors invoquer :

1 - l'existence chez le fœtus d'une erreur innée du métabolisme thyroïdien, révélée par les A.T.S (BURROW).

Les troubles étant héréditaires, on devrait retrouver une grande

proportion d'antécédents familiaux dans les cas d'enfants goitreux. Or, la statistique de l'autour ne lui permet pas de conclure :

- 2 femmes sur les 4 qui ont un enfant goitreux avaient des antécédents familiaux thyroïdiens ;
- 14 femmes sur 27 qui eurent des enfants normaux avaient également des antécédents familiaux.

Cette hypothèse ne paraît donc pas pouvoir être prise en considération d'une façon absolue.

2 - Un blocage par le P.T.U., d'intensité diverse selon les sujets, dans l'utilisation périphérique de l'hormone, si toutefois on peut attribuer aux A.T.S. un tel rôle.

3 - Un transfert placentaire des A.T.S. variable d'une femme à l'autre.

4 - Un blocage, également à des degrés variables, par les A.T.S., du transfert placentaire de l'iode. L'action goitrigène et hypothyroïdienne des A.T.S. est alors renforcée par une carence iodée fœtale.

En définitive, nous n'avons aucune explication de ce fait : des doses maternelles élevées d'A.T.S. respectent la fonction thyroïdienne chez certains fœtus ; inversement, c'est ce qui est le plus surprenant, des doses modérées bloquent cette fonction chez d'autres fœtus. Doit-on invoquer une idiosyncrasie, d'autant plus à craindre précisément que la mère souffre d'un dysfonctionnement thyroïdien ?

Mais la conclusion est que nous ne pouvons plus admettre avec ASTWOOD que l'euthyroïdie maternelle sous A.T.S. est un garant absolu de l'euthyroïdie fœtale.

Qui pourra alors prendre le risque, puisqu'il existe non négligeable, même avec des doses modérées d'A.T.S., d'autant que, nous le verrons plus loin, la prescription associée de thyroxine ou de T3 paraît illusoire, de créer chez le fœtus un goître asphyxique mortel à la naissance, ou une hypothyroïdie dont le retard mental est définitif ?

Nous nous sommes longuement appesantis sur ce fait : l'immaturité du S.N.C. qui a pu se produire in utero n'est pas récupérable.

Aussi, cet enfant, d'apparence normale à la naissance, chez qui l'hypothyroïdie peut passer inaperçue car rapidement effacée dès qu'il n'est plus soumis aux A.T.S. maternels "s'il était destiné à avoir un Q.I. de 160 et s'il a 105, qui peut le savoir ?" Nous citons WERNER (240), qui conclut que les A.T.S. sont dangereux pour le fœtus.

C - EFFETS DES A.T.S. SUR L'EVOLUTION DE L'HYPERTHYROIDIE AU COURS DE LA GROSSESSE

Nous rappelons brièvement que, si précisément les doses des ATS peuvent être diminuées au cours de la grossesse, c'est en raison d'une fréquente meilleure tolérance de l'affection au cours de la gestation due à l'augmentation de la capacité de transport des protéines vectrices des hormones thyroïdiennes, conséquence de l'augmentation du taux des oestrogènes.

Aussi, la plupart des auteurs notent l'excellent résultat des ATS sur l'évolution de la maladie, résultats dans l'ensemble si brillants qu'ils ne font état d'aucun renseignement à ce sujet.

Nous aurions cependant aimé savoir si tous ceux qui ont utilisé des doses élevées, soit d'emblée, soit secondairement, l'ont fait en raison d'une non réponse au traitement.

ASTWOOD, HERBST, REVEND paraissent avoir pu dans tous leurs cas diminuer les doses des ATS en 4 à 6 semaines. Ils ne font état d'aucune reprise d'évolution, d'aucune cardio-thyroïdose. Ces résultats, s'ils sont si brillants, leurs auteurs ont-ils bénéficié de cas relativement bénins à traiter?

HAWE et BURROW sont les seuls par ailleurs à faire part des difficultés qu'ils ont rencontrées à appliquer dans tous les cas le schéma de ASTWOOD, montrant que l'amélioration de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse n'est pas une règle absolue.

HAWE :

1 - La mère de l'enfant né hypothyroïdien avait dû recevoir du carbimazole à la dose de 30 mg/24 h, de la 24^{ème} à la 30^{ème} semaine, où le travail commença.

2 - Chez 3 femmes, il est obligé de poursuivre le traitement jusqu'au terme, sans pouvoir diminuer les doses :

- . 2 enfants sont normaux,
- . 1 est hypothyroïdien.

3 - Dans cette série de 37 femmes traitées médicalement, HAWE nous signale 3 échecs graves au traitement par ATS :

- . 1 crise thyroïdienne,
- . 2 défaillances cardiaques.

La crise thyroïdienne survient chez une femme qui déjà avant la grossesse avait un passé thyroïdien sévère. Rappelons que LAHEY, en 1931 (292), comparait le risque d'une crise thyroïdienne après la délivrance à celui de la survenue de cette complication après une intervention chirurgicale majeure.

Cette femme avait développé une hyperthyroïdie peu après délivrance par césarienne pour une première grossesse. Elle était sous carbimazole lorsque, 6 mois plus tard, à l'âge de 40 ans, survient une deuxième grossesse. Le traitement est continué jusqu'à la 18^{ème} semaine, où l'on juge

possible un arrêt des ATS. Deux mois plus tard, une rechûte les fait reprendre à la dose de 30 mg par jour de la 26ème semaine jusqu'au terme, avec succès. Une césarienne est pratiquée pour des raisons obstétricales, mais, pendant l'intervention, apparaît une tachycardie et, au réveil de l'anesthésie, la patiente est en crise aiguë thyrotoxique, qui ne sera contrôlée que 5 jours plus tard.

En ce qui concerne les deux cas de défaillance cardiaque :

- L'une survient chez une femme de 35 ans vue pour la première fois à la 20ème semaine d'une grossesse ; elle a un long passé de sténose mitrale décompensée et d'hyperthyroïdie traitée par méthyl-thiouracil depuis 4 ans $\frac{1}{2}$.

Admise à la maternité à la 20ème semaine, la thyrotoxicose paraissant bien contrôlée, on arrête les ATS pour protéger le fœtus, mais l'insuffisance cardiaque réapparaît et, malgré repos, digitaliques et diurétiques, l'exitus est continuellement redouté jusqu'à la délivrance d'un enfant normal.

- Dans l'autre cas, il s'agit d'une femme de 30 ans, sans cardiopathie organique préexistante. Elle est vue à la 12ème semaine d'une grossesse, souffrant d'une thyrotoxicose apparue peu de temps après une F.C., 10 mois plus tôt. Elle nécessite une dose de 400 mg de méthylthiouracil/24 heures. Malgré ce traitement, à la 26ème semaine, puis à la 30ème semaine, surviennent des épisodes d'insuffisance cardiaque aiguë, avec cyanose, tachycardie, épanchement pleural. En dépit du traitement poursuivi jusqu'à terme, l'état cardiaque ne s'est pas amélioré et fut alarmant pendant tout le travail : un enfant normal fut délivré par forceps d'une mère en collapsus, qui survécut d'une manière inespérée (l'auteur).

BURROW :

6 femmes sur 30 furent mal contrôlées malgré, pour 3 d'entre elles, la prise quotidienne des ATS à la dose de 300 mg/24 h, et pour une à la dose de 450 mg.

Le schéma de traitement proposé par ASTWOOD n'est donc pas applicable dans tous les cas : la dose d'ATS ne peut être dégressive dans tous les cas. Il existe des formes sévères que la grossesse n'améliore pas.

En définitive, parmi 217 malades traitées par ATS, il y a à déplorer :

3 décès maternels :

. 2 décès au 5ème et 6ème mois (DAVIS, KJERULF),

. 1 décès par décollement prématuré du placenta praevia.

Même si nous supprimons de cette statistique le décès par décollement prématuré du placenta, le pourcentage reste légèrement supérieur à celui obtenu après thyroïdectomie, où l'on note : 2 décès maternels pour 311 thyroïdectomies (nous avons supprimé de ce pourcentage le décès par crise thyrotoxique, puisque la malade n'était traitée que par repos et sédatifs).

D - RECHUTES APRES ACCOUCHEMENT

Il faut envisager le devenir de l'affection après l'accouchement.

ASTWOOD, parmi ses 18 malades traitées par ATS durant leur grossesse, note une rémission supérieure à 2 ans dans 13 cas sur 18 après arrêt des ATS.

Rémission de 2 ans	: 2 patientes
Rémission de 2 à 3 ans	: 6 patientes
Rémission de 3 à 4 ans	: 5 patientes
Rémission de plus de 5 ans	: 2 patientes

Il n'enregistre que 3 rechûtes peu après l'accouchement ; pour l'auteur, la grossesse exerce un très heureux effet sur l'hyperthyroïdie.

Les proportions de rechûtes chez les autres auteurs qui les signalent sont nettement plus importantes.

E. MAN (1950) note dans 1 cas sur 5 une recrudescence des symptômes, traduite par un BEI à 11,5 % à la 10ème semaine du post-partum.

HAWE, parmi ses 37 malades traitées médicalement, 13 devront subir ultérieurement une thyroïdectomie pour persistance de la thyrotoxicose.

PIPPER et ROSEN signalent 11 rechûtes chez 13 femmes (16 grossesses) dans les 4 ans qui suivent l'accouchement, dont 3 dans les 2 mois.

BECKER : sur 22 malades traitées médicalement :

- . 10 durant subir une thyroïdectomie après l'accouchement.
- . 5 en auraient eu besoin, mais l'intervention fut refusée.
- . 4 eurent une bonne rémission.
- . 3 furent perdues de vue.

REVENO :

Sur 7 femmes, 5 eurent une seconde grossesse après celle étudiée et traitée par l'auteur ; 3 rechûtèrent 4 ou 5 mois après la délivrance de cette seconde grossesse.

Une femme put mener à bien 2 autres grossesses ultérieures sans rechûte.

On note ainsi une moyenne de 1 rechûte sur 2, dans un laps de temps plus ou moins éloigné de l'accouchement, chez les patientes traitées par ATS durant une grossesse. C'est environ le même pourcentage de rechûte que l'on observe après traitement par ATS, en dehors de la grossesse.

ETUDE DES RESULTATS OBTENUS PAR LA THYROIDECTOMIE

A - CRITIQUES FAITES A LA THYROIDECTOMIE

Certains auteurs estiment, puisque l'on est en possession d'un traitement médical actif et bien codifié depuis ASTWOOD, qu'il est inutile de faire courir aux femmes :

1°) Pour elles-mêmes, le risque chirurgical : rappelons que ce risque n'est pas plus grand que pour une chirurgie générale, appendicectomie ou cholécystectomie, par exemple, que l'on n'hésite pas à pratiquer en cours de grossesse, si cela est nécessaire ; et que le risque chirurgical actuellement n'entre plus guère en ligne de compte.

En effet, sur un total de 311 thyroïdectomies pratiquées durant une grossesse, il y a à déplorer 2 morts maternelles :

- Pour l'une (CRILE, 1949), nous n'avons aucun renseignement.

- L'autre (STOFFER) est survenue deux mois après l'intervention après préparation au Lugol, chez une jeune femme en cardio-thyréose et atteinte d'une forme sévère de maladie de Basedow.

Ici, ce que l'on peut discuter, c'est l'inefficacité de la thyroïdectomie sur l'évolution d'une forme sévère de la maladie.

2°) Le risque d'interruption de grossesse :

Les seuls renseignements précis que l'on possède sont ceux de DAILEY, qui indiquent 2 avortements aux 2ème et 3ème jours de thyroïdectomies pratiquées respectivement au cours des 2ème et 3ème trimestres.

Et ceux de STOFFER : un avortement au 9ème jour d'une thyroïdectomie pratiquée au 3ème mois.

L'avis général des auteurs est que l'avortement est rare dans les suites immédiates de l'intervention.

Dans les statistiques que nous avons dépouillées, on note :

17 avortements pour 311 grossesses = 5,4 %,

alors qu'il y a une perte fœtale de 9 à 10 % avec les A.T.S.

Les séries de malades opérées après simple préparation médicale au Lugol, séries anciennes, de 1912, 1930..., sont aussi bonnes que les séries plus récentes, 1950, 1960, où les malades sont préparées par ATS seuls ou ATS et Lugol, et où les progrès de la chirurgie et de l'anesthésie ont pourtant dû jouer.

Il est discuté du moment idéal de la grossesse auquel on doit intervenir pour éviter un retentissement sur la poursuite de la gestation.

La plupart des auteurs estiment le 2ème trimestre comme étant le plus favorable.

Mais BELL et STOFFER ont pratiqué un certain nombre de thyroïdectomies durant le 1er trimestre, où la grossesse est réputée fragile, voire à la 3ème semaine; ils n'ont eu à déplorer aucun avortement.

3°) Le risque de l'hypothyroïdie secondaire :

Même en l'absence de grossesse, la fréquence de l'hypothyroïdie post-opératoire est diversement appréciée. Nous n'avons ici qu'une seule opinion exprimée, celle de DAILEY, qui rappelle que, dans sa clinique, la survenue d'une hypothyroïdie se voit dans 1 cas sur 3 ou 4.

Il faut alors en distinguer les conséquences :

- sur la poursuite de la gestation,
- sur le fœtus lui-même,

et nous sommes ramenés à ce que nous avons exposé à propos de l'hypothyroïdie causée par A.T.S., avec une différence capitale :

- 1 - Les signes d'une hypothyroïdie après thyroïdectomie sont peut-être jugés plus facilement que sous A.T.S., dont l'action sur les symptômes de l'hyperthyroïdie est souvent dissociée.
- 2 - Mais surtout qu'il n'y a ici aucun antithyroïdie qui interfère avec la synthèse thyroïdienne fœtale et, de fait, aucun des enfants nés de femmes hyperthyroïdiennes traitées par thyroïdectomie durant leur grossesse n'a présenté d'hypothyroïdie congénitale.

4°) Nous n'oublierons pas de citer, parmi les risques toujours possibles de la thyroïdectomie :

- La paralysie récurrentielle ;
- L'hypoparathyroïdie.

B - INTERET DE LA THYROIDECTOMIE

Finalement, plus encore que ses résultats spectaculaires, qui montrent qu'aucune des craintes que l'on peut avoir à son sujet ne sont fondées, plus encore que le fait que ce soit ce mode de traitement qui permette d'avoir les plus grandes chances d'une rémission complète de l'affection, ce qui impose de faire de la thyroïdectomie la thérapeutique de choix dans tous les cas d'hyperthyroïdie chez la femme enceinte, c'est précisément :

- le risque avec les A.T.S. prescrits à doses minimales d'une évolution subite chez la mère ;
- et surtout le risque d'une hypothyroïdie fœtale, impossible à prévoir, et toujours possible, même avec des doses minimales d'A.T.S.

C - LA PREPARATION MEDICALE

La préparation médicale à la thyroïdectomie est faite, soit avec le Lugol seul, soit avec A.T.S. et Lugol ; on sait l'importance de cette préparation médicale sans laquelle il est interdit d'opérer.

Certains auteurs, dont BELL (1950), font l'éloge des A.T.S. donnés à titre pré-opératoire, ceux-ci obtenant le plein contrôle de l'affection et permettant au chirurgien d'intervenir avec le minimum de risques.

D'autres s'autorisent des statistiques anciennes, où les malades n'étaient préparées qu'au Lugol, et qui comptent parmi les meilleurs pourcentages de bons résultats, pour penser que le Lugol est suffisant.

Cependant, devant une hyperthyroïdie sévère, il est certain que les A.T.S. peuvent jouer là leur meilleur rôle, en permettant un contrôle pré-opératoire que n'aurait pu obtenir le Lugol seul.

Rappelons qu'aucun cas de goître ou d'hypothyroïdie fœtaux n'ont été rapportés lorsque iode et A.T.S. n'ont été employés que pendant une courte période, et précisément en pré-opératoire.

D - CAS OU L'ON NE PEUT ENVISAGER L'INTERVENTION ET CAS OU CELLE-CI EST DISCUTEE

Restent quelques cas où l'on ne pourra pas envisager une intervention :

1°) Une sévère affection cardiaque préexistante, mais encore faut-il être certain que les A.T.S. suffiraient à stabiliser les manifestations d'une éventuelle cardio-thyroïdose associée qui ne ferait qu'aggraver la cardiopathie préexistante, et, qu'inversement, l'hyperthyroïdie étant de toute manière en soi un facteur considérablement aggravant pour une cardiopathie, faut-il être certain que la malade ne tirerait pas au contraire le plus grand bénéfice d'un traitement radical, le plus souvent permis actuellement en ce cas, grâce aux progrès de l'anesthésie et de la réanimation.

Pour HAWE, qui a traité médicalement deux femmes avec cardio-thyroïdose, l'une avec RM, l'autre sans cardiopathie préexistante, et qui n'ont survécu, selon l'auteur, que de manière inespérée, l'existence d'une cardiopathie organique rend encore plus impérieuse l'intervention.

2°) La rechûte après thyroïdectomie ; nous avons vu que les rechûtes de ce genre sont rares durant la grossesse.

3°) La survenue de l'affection au cours des deux derniers mois où, suivant le degré de sévérité de l'hyperthyroïdie, on n'aurait pas toujours la possibilité de préparer la malade pendant un laps de temps suffisant. Or nous savons qu'il faut être formel en ce cas : on ne peut opérer qu'une malade bien préparée.

E - PAR CONTRE TOUS LES AUTEURS S'ACCORDENT POUR AU MOINS RECOMMANDER LA THYROIDECTOMIE

- Dans tous les cas où des doses élevées d'A.T.S., plus de 300 mg de P.T.U. pendant un temps supérieur à quelques semaines, sont nécessaires pour contrôler l'hyperthyroïdie, sans pouvoir diminuer la dose ; le risque d'hypothyroïdie fœtale devient alors quasi-inéluctable.

- Dans les cas sociaux, où la femme ne viendra pas aux consultations, ne prendra pas les A.T.S. avec régularité.

EMPLOI DE LA THYROXINE EN ASSOCIATION AUX AUTRES TRAITEMENTS

I - L'ASSOCIATION DE T3 OU DE T4 AUX A.T.S.

L'administration à la mère de thyroxine ou de triiodothyronine associées aux A.T.S., comme l'ont proposé de nombreux auteurs, permet-elle d'éviter l'action goîtrigène de ces derniers et d'éviter l'hypothyroïdie fœtale ?

Le problème est urgent à résoudre :

puisque le fœtus n'est pas à l'abri de ces complications, même lorsque les A.T.S. ont été prescrits à doses minimales et décroissantes, selon le schéma proposé par ASTWOOD.

A - C'est à ce propos que nous avons très largement développé le chapitre concernant le transfert placentaire des hormones thyroïdiennes ; nous ne reprendrons ici que les conclusions et les échecs cliniques.

1°) Lorsque la mère et le fœtus sont euthyroïdiens, le gradient de thyroxine s'établit dans le sens fœtus-mère.

2°) Lorsque l'enfant est hypothyroïdien, le transfert placentaire de la thyroxine se fait de la mère vers le fœtus.

a - L'expérimentation et l'aspect somatique extérieur normal des fœtus athyréotiques le prouvent.

b - Mais ce transfert est lent.

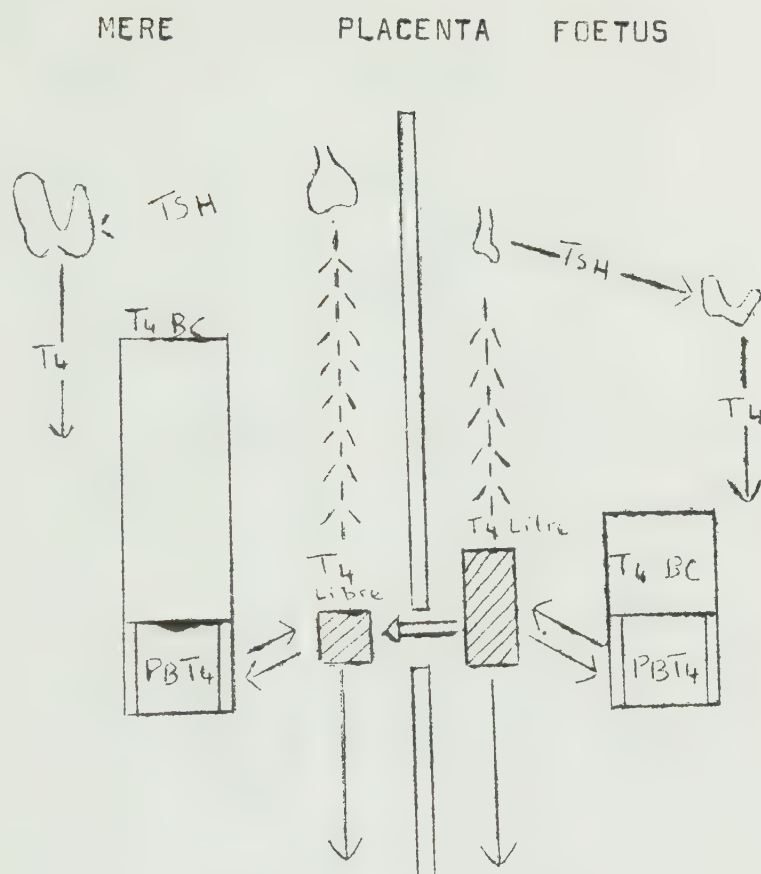
c - Ce transfert est insuffisant, puisque le fœtus athyréotique naît en réalité en état d'hypothyroïdie.

3°) Ces faits s'expliquent aisément.

a - Le mouvement net des hormones thyroïdiennes à travers le placenta est gouverné par l'importance relative de la capacité de transport de la TBG, de part et d'autre du placenta ; beaucoup plus élevé chez la mère que chez le fœtus, alors que le taux de thyroxine libre est plus bas chez la mère que chez le fœtus.

b - La clearance placentaire de la thyroxine reste constante pour des doses de charge de 500 à 8 000 μ g absorbées par la mère : les valeurs du resin-test chez le fœtus restent identiques : la saturation de sa TBG n'est pas accrue.

c - Le placenta serait en soi relativement imperméable à la thyroxine libre.



CONDITIONS NORMALES :

Mère et foetus euthyroïdiens

d'après FRENCH (1964, 74)

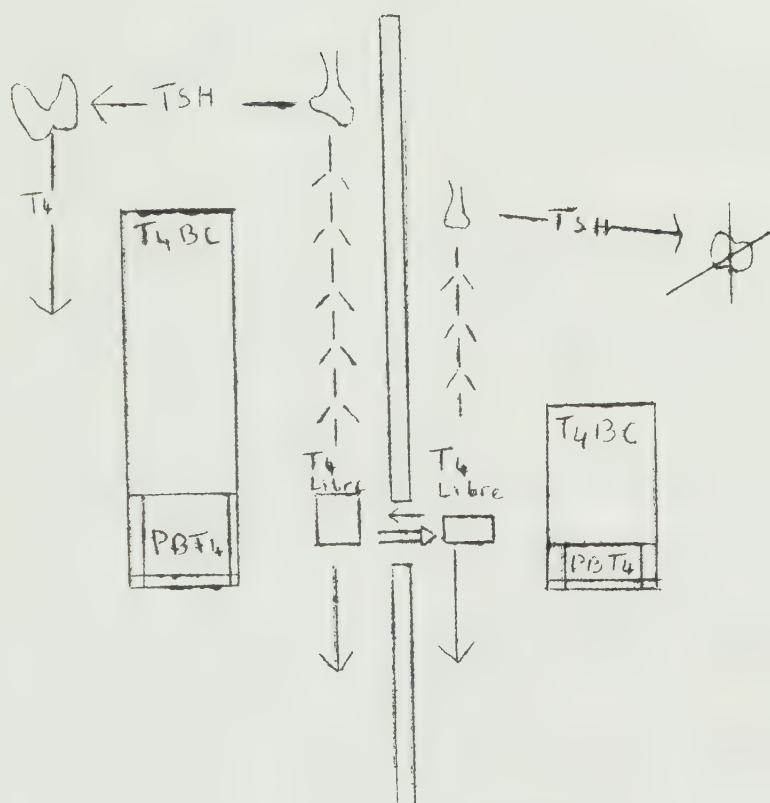
Utilisation périphérique

PBT4 sont identiques chez la mère et chez le foetus (pour certains auteurs inférieur de 15 à 20 % chez le foetus), mais la capacité de transport de la TBG du foetus n'est que la moitié de celle de la mère. La TBG est donc davantage saturée chez le foetus, en conséquence son taux de thyroxine libre est plus élevé ; le gradient de thyroxine s'établit dans le sens foetus-mère.

MERE

PLACENTA

FOETUS



CAS D'UN FOETUS

ATHYREOTIQUE

d'après FRENCH

Utilisation périphérique

Le taux de thyroxine libre est maintenant plus élevé chez la mère que chez le fœtus ; le transfert placentaire se fait de la mère vers le fœtus, mais il n'y a pas d'augmentation du taux de thyroxine libre maternelle, ce qui est -selon FRENCH- le principal facteur, limitant le transfert placentaire.

B - Nous citerons quelques cas recueillis dans la littérature où, malgré l'association de thyroxine aux A.T.S., ceux-ci ont été à l'origine d'un goître fœtal.

1°) Cas de KEYNES (1951) :

Il avait été prescrit à la mère, outre les A.T.S. :
T4 = 500 μ /24 heures.

2°) BECKER rapporte un cas semblable :

Nous ignorons les doses de thyroxine et des A.T.S.

3°) Cas de PLATOU :

La mère a reçu du 5^{ème} mois au 8^{ème} mois :

P.T.U. : 300 mg/24 heures

Extraits thyroïdiens : 18 cg.

L'enfant est né avec un goître et une hypothyroïdie comportant un retard mental définitif.

4°) BEIERWALTES (248) :

Arrêt des A.T.S. 6 semaines avant la naissance, puis prescription de T3 = 300 μ /24 heures.

L'enfant naît avec un goître obstructif.

5°) Le cas rapporté dans le J.C.E.M. nov. 1967 (248) est à l'origine précisément d'une table ronde sur la réelle efficacité de l'association de triiodotyronine aux A.T.S.

Il s'agit d'une jeune femme de 28 ans, atteinte de maladie de Basedow, apparue au début d'une grossesse.

Traitement : PTU : 0,5 g/24 heures
T3 : 50 μ /24 heures.

Biologie maternelle : PBI à terme : 9 μ %,
donc femme euthyroïdienne.

Biologie du nouveau-né :

- aspect euthyroïdien, mais
 - . présente un goître,
 - . âge osseux de 32 semaines.
- PBI le 1^{er} jour : 3,2 μ % = n'est que la moitié du taux normal.
Taux de thyroxine libre : 0,58 m μ %.

Conclusion du rapporteur :

- le contrôle maternel a été trop poussé (? car PBI = 9 μ %), mais il s'agit d'un contrôle à terme, A.T.S. stoppés depuis 6 semaines et femme sous T3.

- Le fœtus a développé un certain degré d'hypothyroïdie. Hypothyroïdie toute transitoire, disparaissant dès que l'enfant n'est plus soumis aux A.T.S. maternels : PBI au 11^{ème} jour : 10 μ %.

C - L'expérimentation et les faits cliniques nous font donc réfuter de toute manière l'opinion de ASTWOOD, selon laquelle la prescription de 12 cg d'extrait thyroïdien/24 heures permettrait de ne pas diminuer la dose d'A.T.S. au minimum souhaitable pour le fœtus, et permettrait un meilleur contrôle maternel.

D - Lorsque les A.T.S. sont effectivement prescrits à doses minimales et décroissantes, la même expérimentation et les mêmes faits cliniques nous font poser la question de savoir si la prescription de 10 - 15 ou 20 cg d'extraits thyroïdiens n'est pas illusoire, en raison de cette énorme capacité de transport de la TBG maternelle, de la relative imperméabilité du placenta à la thyroxine, d'où une clearance placentaire de la thyroxine qui ne subit aucun accroissement, quelle que soit la dose administrée à la mère.

Rappelons que CARR et BEIERWALTES ont pu obtenir le développement euthyroïdien d'un fœtus supposé athyréotique (ce qui s'est révélé exact par la suite), en prescrivant de la poudre de thyroïde à la dose de 100 cg/24 heures à la mère hypothyroïdienne.

D'autre part, si l'on est obligé de prescrire de la thyroxine pour relever le PBI, on peut supposer que les doses d'A.T.S. sont trop fortes.

E - Le cas présenté à la table ronde du J.C.E.M. nov. 1967 (248) paraît prouver que la T3, moins liée cependant que la T4 à la TBG, et non liée à la TBPA, ne franchit pas plus aisément le placenta que la T4 et ne peut non plus garder le fœtus euthyroïdien.

Nous avons effectivement vu que si la T3 franchit plus rapidement le placenta que la T4, après 18 heures de diffusion, en fait les rapports mère deviennent équivalents, qu'il s'agisse de T3 ou de T4.
fœtus

D'autre part, rappelons que la T3 pourrait traverser le placenta sous une forme inutilisable.

F - Un obstétricien, VANDE WIELE (248), suggère, à l'heure où l'on pratique des exsanguino-transfusions in utero, la possibilité d'injecter des hormones thyroïdiennes directement dans le liquide amniotique ; un certain nombre de substances, oestrogènes en particulier, injectées selon cette technique, sont rapidement captées par le fœtus.

II - Il n'a pas été clairement établi si l'administration d'hormones thyroïdiennes peut prévenir le goître et l'hypothyroïdie fœtale par surcharge iodée.

Chez l'adulte, pour pallier à un goître, avec hypothyroïdie ou surcharge iodée permanente (lipiodol I.M.), des doses de 250 à 500 μ g de thyroxine par 24 heures, associée à 25, 50 ou 75 μ g de triiodothyronine, sont nécessaires pendant plusieurs semaines pour entraîner une diminution de volume du goître.

Nous savons maintenant que chez une femme enceinte, les doses à prescrire, étant donné le faible transfert placentaire, devraient être considérablement plus élevées ; et l'on est ramené au même problème que pour les A.T.S., l'impossibilité de prescrire à une femme enceinte hyperthyroïdienne, recevant du Lugol, les fortes doses d'extraits thyroïdiens qui seraient nécessaires pour éviter au fœtus un goître asphyxique.

III - LA PRESCRIPTION DE THYROXINE APRES THYROIDECTOMIE

Il est certain qu'il n'est pas nuisible de prescrire de la thyroxine après thyroïdectomie subtotale pour hyperthyroïdie chez la femme en gestation.

1°) Non pas tant pour subvenir aux besoins du fœtus en hormones thyroïdiennes : nous avons montré qu'il n'est dépendant que de sa propre sécrétion,

2°) Que pour éviter un avortement en cas d'hypothyroïdie maternelle (BELL, SELENKOV, 248).

Nous avons déjà évoqué ce problème hypothyroïdie maternelle - avortement.

Il est bien évident qu'on ne peut laisser une femme enceinte en hypothyroïdie. Nous nous ramenons là essentiellement à un problème de surveillance maternelle, qui sera aussi étroite après intervention que si l'on a employé les A.T.S.

S'il existe une hypothyroïdie, il ne se pose pas ici de problème de dose, puisqu'il n'y a aucune drogue qui interfère avec l'hormonogénèse fœtale ; sa propre thyroïde suffisant au fœtus, la dose à prescrire est simplement celle qui rend la mère euthyroïdienne.

Toutefois, la prescription systématique de thyroxine préconisée par BELL et par HERBST (248) nous paraît un peu excessive : rappelons l'excellence des statistiques de thyroïdectomie sur la bonne poursuite de la grossesse.

SURVEILLANCE D'UN ENFANT NE DE MERE

HYPERTHYROIDIENNE

A - NECESSITE D'UN BILAN THYROIDIEN POUR TOUT ENFANT NE DE MERE HYPER-
THYROIDIENNE

Tout enfant, né de mère hyperthyroïdienne, éventuellement non traitée, ou traitée par thyroïdectomie, antithyroïdiens de synthèse ou iode, doit avoir un bilan thyroïdien effectué le jour même de la naissance.

Ce bilan sera :

1°) Clinique, recherchant :

- Un petit goître, par une palpation soigneuse si celui-ci éventuellement n'apparaît pas avec évidence.
- Des signes d'hypo- ou d'hyperthyroïdie.

2°) Radiologique :

On doit s'assurer systématiquement de la présence des points d'ossification du cuboïde et des épiphyses fémorale et tibiale du genou, puisque l'absence ou la dysgénésie de ces trois points à la fois est un critère quasi-absolu d'hypothyroïdie congénitale.

3°) Biologique :

Le bilan biologique sera systématique : on connaît l'absence de symptômes francs de l'hypothyroïdie congénitale durant les premiers jours de la vie ; le diagnostic de maladie de Basedow n'est pas toujours d'emblée évident.

Il comportera :

- Un dosage de l'iode hormonal (rappelons que celui-ci est ininterprétable si la mère a reçu du Lugol ou d'autres composés iodés organiques ou inorganiques). Citons les cas d'E. MAN (1957, 158) de 2 enfants nés avec un goître dont les mères avaient reçu de grosses doses d'IK, les PBI des enfants étaient respectivement de 21 et 38 % %, les BEI de 12,3 et 5,3 % %. Un simple badigeon à la teinture d'iode peut fausser les résultats.
- Un test de Hamolsky ou de fixation sur résine.
- Une détermination de l'index de thyroxine libre, à défaut de pouvoir déterminer le taux en valeur absolue ainsi que l'exige WERNER.
- Un dosage du L.A.T.S., s'il paraît exister des signes d'hyperthyroïdie.

Si l'on est orienté vers une hypothyroïdie, on est en droit de pratiquer un test à l'I 131 (avec 1 micro Ci).

Ce bilan biologique thyroïdien doit être fait au moment même de la naissance, en prélevant du sang du cordon ombilical.

C'est à ce seul moment qu'il peut être apprécié avec certitude : nous en avons vu les données.

En effet, durant la première semaine de la vie, surviennent des modifications complexes du métabolisme thyroïdien qu'il est indispensable de connaître pour apprécier les dysthyroïdies des enfants nés de mère hyperthyroïdienne.

Un bilan biologique maternel pourra être pratiqué le jour même de l'accouchement ; il sera toujours intéressant de pouvoir le comparer à celui du nouveau-né ; mais il ne présente pas une valeur formelle pour le nouveau-né

- puisque le statut thyroïdien de l'enfant dépend de ce qui a pu survenir chez la mère les mois précédents ;
- que l'euthyroïdie maternelle n'est pas un garant de l'euthyroïdie fœtale.

Enfin, ne pas oublier que le bilan même du nouveau-né non plus n'a pas de valeur absolue s'il est normal : l'hypothyroïdie in utero n'a pu être que transitoire.

B - MODIFICATIONS DU METABOLISME THYROIDIEN DURANT LA PREMIERE SEMAINE DE VIE

1°) DANOWSKI (1951, 51) montre qu'il y a une élévation du PBI dans la première enfance par rapport aux taux de l'adulte, avec un pic au cours de la 1ère semaine de la vie, qui atteint des valeurs d'hyperthyroïdie : de 12 % en moyenne.

DANOWSKI évoque plusieurs hypothèses quant à la cause de cette élévation :

- 1 - Correspond-elle à une réelle hyperactivité thyroïdienne ?
- 2 - Est-elle due à un changement de l'hémodynamique des liquides extracellulaires ? Mais ces modifications ne sont pas assez importantes et n'expliqueraient pas la persistance de l'élévation du PBI pendant une si longue période.
- 3 - La dégradation des hormones thyroïdiennes est-elle plus lente ? Cela est improbable ; cependant STEVENSON pensera montrer (1953, 229 bis) que les enfants prématurés ont une tolérance accrue à l'hormone thyroïdienne ; cette hypothèse s'avérera fausse.
- 4 - Existe-t-il une protéine iodée hormonale inerte qui élèverait le PBI ?
- 5 - Est-elle secondaire à une augmentation de la capacité de fixation de la TBG ?
- 6 - Ou secondaire au passage transplacentaire d'un matériel maternel ?

Cette élévation du BEI durant les premiers jours de la vie est importante (E. MAN, PICKERING, 1952, 149) :

Enfant n°	Mère	Sang du cordon	Bébé à l'âge de	
1	9,8 ‰ %	10,0 ‰ %		
2	7,8	7,3		
3		6,8	9,8 ‰ %	5 jours
4	8,3	7,1	9,0	4 jours
5		8,4	9,0 7,1	5 jours 41 jours
6	6,1	6,8		
7	7,3	4,4	9,9	5 jours
8	5,3	6,9	7,3	4 jours
9	6,4	6,8	9,4 5,0	4 jours 43 jours
10	7,2	6,5	7,5 5,5	4 jours 48 jours
11	5,8	5,4	9,8 5,3	4 jours 55 jours
12		4,3	9,7 5,1	5 jours 53 jours

Taux des BEI maternel, du nouveau-né correspondant, à la naissance et dans les premières semaines.
D'après E. MAN (1952, 149).

Résultats de PICKERING (1958, 192) :

Il ne s'agit pas d'une étude par couple mère-enfant ; mais les chiffres sont concordants avec ceux des autres auteurs ; ils permettent en outre de voir que la valeur la plus basse du BEI est atteinte aux environs du 25^{ème} jour, puis qu'elle remonte pour atteindre un plateau vers le 35-40^{ème} jour.

Un enfant a été étudié par des dosages de BEI à courts intervalles durant les 96 premières heures de sa vie ; cela a permis à l'auteur de préciser que le pic est atteint à la 48^{ème} heure.

Mère (10 cas)	Pendant le travail	5,6 %
Enfants		
26 cas	Sang du cordon	5,5
27 cas	5 jours	9,9
6 cas	18 - 20 jours	5,7
5 cas	25 - 27 jours	4,6
5 cas	39 jours et plus	6,5

Résultats de MARKS (1961, 150) :

Moyenne pour 11 enfants (BEI) :

Cordon	: 5,6 % $\pm$ 0,5
Enfant de 3 à 5 jours	: 9,1 % $\pm$ 0,7

2°) Le test de Hamolsky, qui offre une intéressante possibilité d'évaluer la fonction thyroïdienne, est une méthode particulièrement élégante ici, évitant l'utilisation de radio-iode chez un nourrisson. Rappelons qu'en outre cette épreuve n'est pas influencée par l'iode exogène éventuellement absorbé par la mère.

Résultats de MARKS (1961, 150) :

Moyenne pour 19 enfants	: sang du cordon	: 16,3 % $\pm$ 0,2
"	56 " : de 3 à 9 jours	: 19,8 % $\pm$ 0,5
"	18 " : de 2 à 4 semaines	: 17,5 % $\pm$ 0,7
"	24 " : de 6 à 9 semaines	: 13,2 % $\pm$ 0,8

De manière plus précise, moyennes pour 11 mères et leurs 11 enfants :

Mère	: 11,3 % $\pm$ 0,4
Cordon	: 14,8 % $\pm$ 0,9
Enfant de 3 à 5 jours	: 21,3 % $\pm$ 0,9
11 adultes "normaux"	: 13,4 %

Résultats de SPAFFORD (1966, 223) :

Naissance	AGE DES ENFANTS EN JOURS						
	1	2	3	4	5	6	7
8,9	14,2	10,5	22,8	14,6	12,4	10,5	16,5
9,1	12,3	18,4	11,2	10,0	14,4	24,2	13,8
10,3	9,1	28,0	9,9	16,7	12,3	14,7	14,5
15,1	14,4	12,4	12,2	10,1	10,7	12,1	12,2
14,5	19,8	19,7	15,1	10,7	13,2	11,3	8,1
7,5	19,9	34,3	12,2	19,9	11,7	16,9	23,6
6,6	16,2	18,1	16,6	11,9	10,2	8,0	19,1
7,7	12,7	17,3	10,2	12,4	9,2	11,4	11,0
12,2	15,8	16,5	13,0	12,4	11,0	12,0	12,4
7,2	19,4	16,3	10,7	14,2	11,3	8,4	11,6
Moyenne							
9,9	15,4	19,1	15,0	13,4	11,6	13,0	14,3

Test de Hamolsky (incubation 2 heures) chez 10 enfants, en %.

Ainsi, cette variation du test de Hamolsky au cours de la première semaine de la vie est très particulière. La valeur, plus basse que chez l'adulte au moment de la naissance, s'élève dès la 24ème heure à des valeurs nettement supérieures ; un pic est atteint le 1er, le 2ème ou le 3ème jour ; en moyenne, il se situe le 2ème jour ; à partir du 4ème jour, les valeurs rejoignent celles de l'adulte normal.

Il y a, le 1er, le 2ème ou le 3ème jour, une diminution de la capacité de fixation de la TBG ; l'élévation du taux de l'iode hormonal n'est donc pas liée à une augmentation du taux de la TBG.

Les raisons de ces modifications qui surviennent aussi rapidement ne sont pas connues.

SPAFFORD évoque la possibilité d'une soudaine chute du taux des oestrogènes ; cela peut certes expliquer la diminution de la capacité de fixation de la TBG, mais non l'élévation du taux de BEI.

Il semble bien donc qu'il existe une réelle augmentation de l'activité thyroïdienne durant la période néonatale.

3°) Les méthodes qui vont permettre de déterminer un "index de thyroxine libre", puis la mesure directe du taux de thyroxine libre, offrent un moyen de tester cette hypothèse.

C'est ce que montre MARKS (1965, 150), qui s'inspire de la méthode de CLARK et HORN (1965,), pour calculer un "index de thyroxine libre" : "index" = BEI x valeur du test de Hamolsky.

Il met en évidence une élévation considérable de l'index de thyroxine libre, ainsi calculée, chez les enfants de 3 à 5 jours :

Chez la mère, au moment de la naissance	:	87,3
Chez le fœtus à terme (sang du cordon)	:	85,3
Chez l'enfant de 3 à 5 jours	:	191,1

(Il ne s'agit pas d'une moyenne, mais des chiffres trouvés chez une mère et chez son enfant).

MARKS, l'année suivante (1966, 152), utilise la technique de LEE, HENRY et GOLUB (1964, 137), pour déterminer non plus un index, mais un taux en valeur absolue, et montre qu'il s'agit bien d'une élévation du taux de thyroxine chez le nourrisson de 2 à 3 jours, par rapport aux taux retrouvés dans les 4 autres groupes :

- enfants plus âgés,
- adultes,
- mères à terme,
- fœtus à terme.

Nombre de cas	Taux de thyroxine libre m %
Adultes (20)	9,7
Mères à terme (30)	4,6
Enfants de 5 à 12 ans (22)	5,3
Fœtus à terme (26)	5,4
Enfants de 2 à 3 jours (33)	8,6

4°) La fixation de l'I 131 est très élevée chez l'enfant de 2 à 3 jours (VAN MIDDLESWORTH, 1954,).

L'étude a été faite chez 7 garçons (des enfants de sexe masculin ont été choisis en raison de la moindre incidence d'affections thyroïdiennes que dans le sexe féminin). (Injection I.M. de 1 microcurie d'I 131).

Résultats :

1	Captation de 61 % de la dose injectée
2	" 62 % "
3	" 46 % "
4	" 61 % "
5	" 67 % "
6	" 97 % "
7	" 94 % "

VAN MIDDLESWORTH concluait : cette captation élevée, jointe à un PBI élevé, prouve bien que l'enfant fait une expérience physiologique d'hyperthyroïdie.

La cause ?

- 1 - augmentation de la sensibilité thyroïdienne à la TSH ;
- 2 - élévation du taux de sécrétion de la TSH ;
- 3 - complexes modifications endocriniennes.

PICKERING (1958, 189) reprend les études de VAN MIDDLESWORTH, et retrouve lui aussi une fixation élevée de l'iode 131 les premiers jours de la vie, de 60 à 90 % de la dose injectée.

Mais il constate qu'à la 96ème heure, il n'y a eu aucune décharge hormonale, ce qui suggère que, quelle que soit la cause de cette captation accélérée et accrue d'iode, elle n'est pas associée à une élévation du taux de sécrétion.

Répétant l'expérience chez les singes nouveaux-nés, il retrouve également une fixation accrue durant les 48 premières heures de la vie ; fixation qui décroît vers le 5ème-6ème jour.

Ainsi, selon l'auteur, l'élévation du BEI, caractéristique des premiers jours de la vie, allant de pair avec une fixation élevée, conduit à une dépression secondaire de la captation thyroïdienne de l'iode, probablement par inhibition de la TSH ; et si, initialement, la haute fixation est due à une augmentation du taux de TSH, cet effet est de courte durée.

En conclusion, coïncidant avec la naissance, il y a une libération importante d'hormones thyroïdiennes. Selon toute probabilité, le mécanisme responsable, dont nous ignorons la nature, est de courte durée et, après le 3ème jour, n'est pas associé à une élévation significative du taux d'hormone mise en circulation.

5°) SMITH (1961, 229) donne une explication originale à cette élévation du taux d'iode hormonal dans les premiers jours de la vie.

Il l'attribue à l'immaturité physiologique chez le nouveau-né des mécanismes de glycuro-conjugaison.

On sait qu'une certaine fraction de thyroxine est éliminée dans le tube digestif sous forme de composés glycuro- ou sulfo-conjugués : Au cours des ictères par hépatite, la thyroxine est retrouvée sous sa forme libre dans la bile, et il existe une élévation du PBI ; au cours des ictères par rétention, la thyroxine est retrouvée sous sa forme glycuro-conjuguée dans le plasma.

Ainsi, non seulement la bilirubine, et d'autres métabolites, s'accumuleraient dans la circulation durant les premiers jours de la vie, mais encore la thyroxine sous sa forme libre par non-glycuro-conjugaison. Or, nous venons de voir qu'effectivement existe un taux très élevé de thyroxine libre chez le nouveau-né.

6°) SIARBACH, NIELSEN et HAUSER (1967, 223 bis) rappellent que la concentration en acides aminés libres chez les enfants nés à terme et chez les prématurés montre une élévation significative des taux en tyrosine durant la période néonatale.

Toutefois, immaturité du mécanisme de glycuro-conjugaison et élévation du taux de tyrosine n'expliquent pas la fixation accrue de l'I131.

C - CONCLUSION

Quoiqu'il en soit de la cause de cette élévation du PBI et du test d'Hamolsky dans les premiers jours de la vie, il est nécessaire de la bien connaître lorsqu'il convient d'apprécier avec exactitude le statut thyroïdien d'un nouveau-né.

Un taux d'iode hormonal inférieur à 7 % devant certainement être considéré comme une valeur hypothyroïdienne au cours de la première semaine de la vie.

L'enfant devra rester sous surveillance médicale pendant plusieurs mois, même s'il est apparu euthyroïdien à la naissance.

Signalons la proposition de BURROX (1965, 14) de prescrire systématiquement des extraits thyroïdiens pendant quelques mois après la naissance, à tout enfant né de mère ayant reçu des antithyroïdiens de synthèse, ou de l'iode, durant sa grossesse.

Si cette attitude était adoptée, ce ne serait pas sans avoir soigneusement pratiqué auparavant le bilan thyroïdien du nouveau-né.

D - CHEZ LES ENFANTS PREMATURES

Chez les enfants prématurés, les mêmes modifications se produisent. PERRY, HODGMAN, STARR (1965, 203) ont fait cette étude chez 69 nouveaux-nés, en bon état général, pesant de 1 000 à 2 500 g.

- 1°) La TBG maternelle est supérieure à la TBG fœtale (5 à 60 %).
- 2°) Le PBI fœtal est inférieur au PBI maternel, le PBI des enfants pesant moins de 1 500 g est inférieur à celui des enfants dont le poids est supérieur.
- 3°) L'élévation caractéristique du PBI entre la 24ème et la 30ème heure de vie chez l'enfant né à terme, se retrouve chez le prématuré, mais à un taux inférieur pour les plus petits des fœtus.
- 4°) Le taux de TBG chez les prématurés est identique à celui des enfants nés à terme, et reste stationnaire durant 10 jours. L'élévation du PBI ne peut donc être attribuée à une modification de la TBG.

5°) La TBA est significativement plus élevée chez le fœtus que chez sa mère ; la TBPA est identique ; aucune étude n'ayant été faite chez le fœtus à terme pour ces protéines vectrices, une étude comparative n'est pas possible.

	Mère	Cordon	1er jour	2ème jour	4ème jour	10ème jour
	Poids de naissance 1 000 g à 1 500 g					
PBI	8,2	15,7	6,4	8,0	7,6	7,1
TBG	40,8	25,7	27,2	21,2	25,3	22,4
TBA	27,6	36,1	39,1	38,1	34,4	40,2
TBPA	33,2	35,2	32,0	35,5	36,82	38,3
	Poids de naissance 1 500 à 2 000 g					
PBI	7,8	6,2	8,1	10,1	10,0	9,3
TBG	43,0	28,5	24,1	24,7	24,6	22,3
TBA	28,1	40,1	43,5	53,4	43,3	41,9
TBPA	29,6	29,0	29,0	17,5	27,7	33,3
	Poids de naissance 2 000 à 2 500 g					
PBI	7,6	6,9	9,4	11,4	10,4	8,9
TBG	42,5	29,5	28,0	28,6	28,0	24,0
TBA	27,6	36,8	41,3	45,9	39,8	36,9
TBPA	30,2	28,6	28,2	23,7	28,7	34,3

Toutes valeurs en μ g /100 ml.

D'après PERRY, 1965, 203.

CONCLUSIONS

LE METABOLISME THYROIDIEN prend un aspect très particulier au cours de la grossesse.

Il se produit une élévation du taux de l'iode hormonal, qui se situe entre 5,5 et 10,6 $\mu\%$, sans que cela corresponde à des besoins accrus en hormones thyroïdiennes (PBI entre 7 et 12 $\mu\%$).

Cette élévation du taux de l'iode hormonal n'est en effet que la conséquence de l'accroissement important de la capacité de transport de la TBG -d'où abaissement du test de Hamolsky- lui-même conséquence directe de l'élévation du taux des oestrogènes au cours de la grossesse.

Ce fait remarquable, qui se produit également chez des myxœdémateux, hommes ou femmes, recevant une opothérapie substitutive à doses suffisantes pour les rendre euthyroïdiens, et à qui on administre des oestrogènes, a fait suggérer que la thyroïde elle-même ne contribue pas à l'élévation du taux de l'iode hormonal.

Au contraire, cette élévation est rendue possible grâce à une épargne de l'économie en hormones thyroïdiennes.

L'allongement de la demi-vie plasmatique de la thyroxine et le ralentissement du taux de turn-over le prouvent en effet, et sont les raisons définitives à l'absence de tout signe d'hyperthyroïdie au cours de la grossesse, malgré l'élévation du taux d'iode hormonal, contraste qui avait tant étonné les premiers auteurs.

Malgré tout, l'histologie témoigne d'une hyperactivité thyroïdienne relative, mais certaine.

En conclusion : la grossesse euthyroïdienne :

- élève le taux de l'iode hormonal à des valeurs parfois proches de l'hyperthyroïdie, entre 5,5 et 10,5 $\mu\%$;
- abaisse le test de Hamolsky à des valeurs hypothyroïdiennes, entre 5 et 10 % ;
- et la quantité de thyroxine dégradée par 24 heures, rapportée à la surface corporelle est identique chez une femme enceinte et chez une femme non enceinte.

LE TRANSFERT PLACENTAIRE des hormones thyroïdiennes, de la TSH, de l'iode, des A.T.S., du L.A.T.S., constitue un des chapitres les plus importants de la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse.

1°) La thyroxine

- Lorsque l'enfant et la mère sont euthyroïdiens, il s'établit un gradient de la thyroxine fœtus-mère, de sorte que s'il y a transfert, il se fait du fœtus vers la mère.

- Lorsque l'enfant est hypothyroïdien, la thyroxine maternelle franchit le placenta, puisque les nouveaux-nés athyréotiques ont un aspect le plus souvent normal, mais elle ne le franchit qu'en proportion très largement insuffisante, puisqu'elle est impuissante à assurer in utero la maturation du système osseux et surtout la maturation du S.N.C.
- Les nombreuses expérimentations ont confirmé ce fait :
il n'y a pas de libre passage de la thyroxine à travers le placenta ;
La raison essentielle est l'accroissement de la TBG maternelle, mais existe de plus une relative imperméabilité en soi du placenta à la thyroxine.
- 2°) La T.S.H. ne franchit pas le placenta.
- 3°) L'iode franchit le placenta et est trappé par la thyroïde fœtale dans des proportions qui sont de 2 à 10 fois supérieures à celles de la mère.
- 4°) Les A.T.S. franchissent le placenta, librement semble-t-il.
- 5°) Le L.A.T.S. franchit le placenta, et est à l'origine du Basedow néonatal.

L'ASSOCIATION HYPERTHYROIDIE-GROSSESSE est relativement rare.

L'hyperthyroïdie au cours de la gestation :

- peut être difficile à reconnaître sur le seul examen clinique, en raison de la majoration par la grossesse d'une éventuelle dystonie neuro-végétative préexistante ;
- le réflexogramme est d'une aide certaine ;
- parmi les examens de laboratoire, qui ne peuvent être interprétés qu'en fonction des modifications physiologiques subies par le métabolisme thyroïdien au cours de la grossesse, 2 ont de la valeur :
 - un iode hormonal à un taux supérieur à 10,5 μ % (ou PBI supérieur à 12 μ %) ;
 - et un test de Hamolsky qui ne se situe plus dans la zone hypothyroïdienne, permettent d'affirmer le diagnostic.
- Rappelons que le Lugol et tout composé iodé organique rendent ininterprétable le PBI ; le test de Hamolsky n'est pas influencé.

Le traitement de l'hyperthyroïdie au cours de la grossesse ne connaît plus aucun problème dans la plupart des cas, en ce qui concerne la mère.

L'affection est le plus souvent rendue moins sévère par la gestation.

La thyroïdectomie ou les A.T.S. permettent la guérison ou la stabilisation.

Le problème est celui du fœtus :

- L'iode radio-actif est formellement contre-indiqué ;
- Les A.T.S., prescrits même à doses minimales et décroissantes, sont susceptibles de créer chez le fœtus un goître asphyxique mortel à la naissance, ou une hypothyroïdie ;
- Il en est de même pour l'iode ; les quantités d'iode qu'absorberait la mère traitée par Lugol dépassent de loin les doses susceptibles de créer un goître et une hypothyroïdie chez le fœtus par surcharge iodée ;
- La prescription de thyroxine, pour éviter l'hypothyroïdie et l'action goïtrigène chez les fœtus, des A.T.S. ou de l'iode est illusoire aux doses habituelles ; l'étude physiologique nous en a donné les raisons.
L'inefficacité également relevée de la T3 n'a pas encore reçu d'explications ;
- Par contre, la comparaison des statistiques anglo-saxonnes qui totalisent plus de 300 cas, met en relief l'inocuité pour la mère et l'enfant de la thyroïdectomie sub-totale, par rapport aux A.T.S., pratiquée selon les modalités classiques, qui restent intangibles, après une préparation de 4 semaines environ par A.T.S. et/ou Lugol, qui ne devraient trouver là que leur seule indication.
 - . l'affection est guérie,
 - . le pourcentage d'avortements est moindre,
 - . le fœtus ne court pas le risque de naître avec un goître mortel dans les minutes qui suivent la naissance, ni hypothyroïdion avec retard mental définitif.

La surveillance d'une femme enceinte hyperthyroïdienne sera rigoureuse, mensuelle, clinique et biologique, d'autant plus rigoureuse qu'on emploiera les A.T.S.

Le maintien du taux de l'iodémie hormonale entre 5,5 et 10,5 μ % est un impératif (soit iodémie organique entre 7 et 12 μ %).

Cette surveillance est pleine de difficultés, nous avons vu le danger que représente pour l'enfant tout surdosage d'A.T.S.

Enfin, tout enfant né d'une mère hyperthyroïdienne, éventuellement non traitée, ou traitée par iode, A.T.S. ou thyroïdectomie, aura son statut thyroïdien évalué dès la naissance,

- par l'examen clinique ;
- par l'examen radiologique osseux (pied, genou) ;
- par les épreuves biologiques en prélevant directement du sang du cordon ombilical ; en effet, les modifications très complexes du métabolisme thyroïdien au cours de la première semaine de la vie rendent l'interprétation des tests plus délicate durant cette période.

Il ne faut pas oublier que l'hypothyroïdie du nouveau-né peut passer inaperçue à la naissance, s'estomper rapidement dès que l'enfant n'est plus soumis aux A.T.S. ou à l'iode maternels ; que cette hypothyroïdie même a pu être transitoire in utéro, mais définitive dans ses stigmates d'immaturation du tissu cérébral, malgré un bilan biologique maternel normal au cours de la grossesse, et du fœtus au moment de la naissance.

EN DEFINITIVE, peu importe que l'on ait pu traiter des hyperthyroïdiennes enceintes par de l'iode ou par des doses minimales d'ATS associées à de la thyroxine, sans dommage apparent pour le fœtus.

L'intérêt majeur de ce sujet aura été de montrer, à travers la littérature anglo-saxonne, que nous sommes incapables de prévoir dans quel cas l'enfant fera une hypothyroïdie lorsque la mère est soumise à l'iodothérapie ou aux ATS. Le risque est loin d'être négligeable, l'iode et les ATS devraient donc être proscrits.

Il n'est pas suffisant d'obtenir un enfant vivant, il doit naître avec le Q.I. auquel il a droit ; or, nul ne peut affirmer que le Q.I. de l'enfant n'a pas été abaissé par les A.T.S. ; seule la thyroïdectomie maternelle peut le garantir avec certitude.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ANDERSON O.S.
Congenital iodide goiter in twices.
Lancet 1961, 2, 742.
- 2 - ABOUL-KHAIR S.A., BUCHANAN T.J., CROOKS J., TURNBULL A.C.
Structural and functionnal development of the human foetal thyroid.
Clin. Sci. 1966, 31, 415.
- 2 - ABOUL-KHAIR S.A., CROOKS J.
bis A comparative study of iodine metabolism in pregnancy, sporadic
goiter and thyrotoxicosis.
Acta Endocr. 1965, 48, 14.
- 2 - ABOUL-KHAIR S.A., CROOKS J., TURNBULL A.C., HYTTEN F.E.
ter The physiological changes in thyroid function during pregnancy.
Clin. Sci. 1964, 27, 195.
- 3 - ALBRIEUX A., ESTEFAN J.C., GONZALEZ M.
Arch. Clin. Inst. Endocr. Facul. Med. Montewideo 1946, 13, 75.
- 4 - ASTWOOD E.B.
Use of antithyroid drugs during pregnancy.
J.C.E.M. 1951, 11, 1045.
- 5 - AARON H.H., SCHNEIERSON S.J., SIEGEL E.
J.A.M.A. 1955, 159, 848.
- 6 - ALBRIGHT E.L., LARSON F.C., DEISS W.P.
Thyroxine binding capacity of serum alpha globulin in hypothyroid,
euthyroid and hyperthyroid subjects.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 44.
- 7 - ALBRIGHT E.L., LARSON F.C., DEISS W.P.
Observations on the capacity of serum alpha globuline to bind
thyroxine in vitro.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 914.
- 8 - ASTWOOD E.B., VANDER LAAN W.P.
Treatment of hyperthyroidism with propylthiouracil.
Ann. Int. Med. 1946, 25, 813.
- 9 - AKASEU F., KAWAHARA S., OHKI H., HARANO M., TEJIMA Y.
Thyroid stimulating hormone extrated from human placenta.
Endocr. Jap. 1955, 2, 297.

- 9 - ANGELINO P.P., ACTIS DATO A., LEMI V.
his Mass. Med. Soc. 1954, 1, 3-72.
- 10 - ASTWOOD E.B.
J.A.M.A. 1943, 122, 78.
- 11 - ASTWOOD E.B., VANDER LAAN W.P.
Ann. Int. Med. 1946, 23, 813.
- 12 - AZERAD E
E.M.C. glands thyroïdes
- 13 - BONGIOVANNI A.M., EBERLEIN W.R., PATRICIA T.Z., ANDERSON W.B.
Sporadic goiter in the newborn.
J. Clin. Endocr. 1956, 16, 146.
- 14 - BURROW G.N.
Neonatal goiter after maternal propylthiouracil therapy.
J.C.E.M. 1965, 25, 403.
- 15 - BRANDES R.W.
Pregnancy complicated by thyroid disease amenable to surgical treatment. A clinical and pathological study.
Thesis, Minnesota Graduate School 1948.
- 16 - BELL G.O.
Hyperthyroidism pregnancy and thiouracil drugs.
J.A.M.A. 1950, 144, 1243.
- 17 - BELL G.O., HALL J.
Med. Clin. N. Amer. 1960, 44, 353.
- 18 - BENSON R.L., PICKERING D.E., KONTAKIS N.E., FISHER D.A.
Thyroid function in pregnancy.
Obst. Gynec. 1959, 14, 11.
- 19 - BRANCH L.K., TUTTILL S.W.
Goiter in twices resulting from propylthiouracil given during pregnancy.
Ann. Int. Med. 1957, 46, 145.
- 20 - BARTOLOMEE G., TURCHETTI G.
his Ann. Endocr. 1958, 19, 4.
- 21 - BROWN GRANT K.
J. Physiol. 1957, 135, 644.
- 22 - BUXTON C.I., HERRMANN W.
his Effect of thyroid therapy on menstrual disorders and sterility.
J. Amer. Med. Ass. 1954, 155, 1035.

- 21 - BROWN GRANT K.
J. Physiol. 1956, 131, 70.
- 21 - BACON G.E.
bis Prenatal treatment of cretinism : preliminary studies of its values in post-natal development.
J. of Pediatrics 1967, 71, 654.
- 22 - BROWN GRANT K.
Bioch. Biophys. Acta 1958, 27, 422.
- 22 - BRICAIRE H., MAUVAIS JARVIS P., NETTER A., VALLEE G., PEQUIGNOT H.
bis Les risques lointains du traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode radio-actif.
Presse Médicale 1968, 76, 327.
- 23 - BECKER C., LULLING J., DE WISSCHER M.
Influence de la folliculine sur le métabolisme de la triiodothyroxin
Acta Endocr. 1959, 30, 242.
- 24 - BEIERWALTES W.H., ROBBINS J.
Familial increase in the thyroxine-binding sites in serum and alpha globulin.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 1683.
- 25 - BECKER W.F., SUDDUTH P.G.
Ann. Surg. 1959, 149, 867.
- 25 - BOTTARI P.M.
bis Dosage de l'hormone thyroïdienne par l'iode radio-actif sur les cultures de tissu thyroïdien.
Arch. Int. Phys. 1956, 64, 117.
- 26 - BENSON R.C., DALLEY M.E.
The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent post-therapy hypothyroidism.
Surg. Gynec. Obst. 1955, 100, 4.
- 27 - BONDY P.K., HAGEWOOD M.A.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 81, 328.
- 28 - BUCHT H.
Studies on renal function in man.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1951, 3, suppl. 1-64.
- 29 - BUSTOS MORON R.
Enfermedad de Basedow.
Sem. Med. B. Aires 1935, 2, 1279.
- 30 - BAUMGARTNER C.J.
Thyroid in pregnancy.
California West Med. 1942, 57, 307.

- 31 - BENDA C.E.
Mongolism and cretinism.
New York, Grune and Stratton, Inc. 1949.
- 32 - BARNETT R.J., PINCUS G.
in "The Hormones", New York, Academic Press, Inc. 1950, vol. II,
p. 235.
- 33 - BARKER S.B.
J. Biol. Chem. 1949, 173, 715.
- 34 - BARKER S.B.
Effect of thyroid status on succinate oxydation by various tissues
of the rat.
Endocrinology 1955, 57, 4114.
- 35 - BEIERWALTES W.H., CRANE H.R., WEGST A., SPAFFORD N.R., CARR E.A. Jr
Radioactive iodine concentration in the fetal human thyroid gland
from fall out.
J.A.M.A. 1960, 173, 715.
- 36 - BOTHE F.A.
Am. J. Obst. Gynec. 1933, 25, 628.
- 37 - CHAPMAN E.M., CORNER G.W., ROBINSON D., EWANS R.D.
Collection of radioactive iodine by human foetal thyroid.
J.C.E.M. 1948, 9, 717.
- 38 - CROOKS J., WAYNES E.J.
A comparison of potassium perchlorate methylthiouracil and carbima-
zole in treatment of thyrotoxicosis.
Lancet 1960, 1, 401.
- 39 - CARR E.A., BEIERWALTES W.H., RAMAN G., DODSON U.N., TANTON J.,
BETTS J.S., STAMAUGH R.A.
J.C.E.M. 1959, 19, 1.
- 40 - CLUTE H.M., DANIELS D.H.
Hyperthyroidism and pregnancy.
Am. J. Med. Sc. 1930, 179, 477.
- 41 - CAREN R.
J. Clin. Endocr. 1949, 9, 903.
- 42 - COTTINO F., COLOMBO G., FERRARA G.C., COSTA K.
Panminerva Med. 1961, 3, 471.
- 42 - COSTA A., COTTINO F., DELLEPIANE M., LENART L., MAGRO G.,
bis PATRITO G., ZOPETTI G.
Actualités Endocrinologiques 1964, Exp. Scient. Française, p. 107.

- 43 - CIULLA V.
Ipertiroidismo in gravidanza.
Ann. Ost. Gin. 1949, 71, 722.
- 43 - COMINOS A.C.
bis Thyroid function and therapy in reproductive disturbances.
Obst. and Gyn. 1956, 7, 260.
- 44 - CARNS M.L., POSER R.F.
Wisc. Med. J. 1946, 45, 205.
- 45 - CRUCHAUD S., WANNOTI A., MAHAIM C., DECKELMANN J.
The in vivo effect of methylthiouracil and oestradiol monophosphate
on the conversion of thyroxine to triiodothyronine by kidney slices.
Lancet 1955, 2, 906.
- 46 - CHU J.P., YOU S.S.
Role of thyroid gland and oestrogen in the regulation of gonadotrophic activity of anterior pituitary.
J. Endocr. 1945, 4, 115.
- 46 - CROOKS J., ABOUL-KHAIR S.A.
bis The incidence of goiter during pregnancy.
Lancet 1964, 2, 334.
- 47 - CRILE G.
Practical aspect of thyroid disease, ed. by Rowland, Philadelphia.
W.B. Saunders, 1940, p. 216.
- 48 - CLARK F., HORN D.B.
Assessment of thyroid function by the combined use of the serum-protein-bound iodine and resin uptake of I 131 triiodothyronine.
Combined tests of thyroid function.
J. Clin. Endocr. Metab. 1965, 25, 39.
- 49 - CROTTI A.
J. Intern. Coll. Surg. 1950, 13, 697.
- 50 - CROOKE R.E., MAN E.B.
Management of hypothyroidism in infancy and childhood.
Pediatrics 1956, 17, 617.
- 51 - DANOWSKI T.S., JOHNSON S.Y., PRICE W.C., Mc KELWEY M.,
STEVENSON S.S., Mc CLUSEY E.R.
Protein bound iodine in infants from birth to one year of age.
Pediatrics 1951, 7, 240.
- 52 - DAVIS L., FORBES W.
Thiouracil in pregnancy ; effect on foetal thyroid.
Lancet 1945, 249, 740.

- 53 - DAILEY M.E., BENSON R.C.
Surg. Gynec. Obst. 1952, 94, 103.
- 54 - DAWIS G.H.
Bull. School Med. Univ. Maryland 1944, 29, 1.
- 54 - DE VISSCHER M., et co.
bis Endemic goiter in the vole region (Congo).
J. Clin. Endocr. 1961, 21, 175.
- 54 - DE VISSCHER M., VAN DER SCHRICK, BECKERS C., DE NAYER P.
ter Actualités Endocrinologiques 1968, n° 12, p. 57.
- 55 - DOWLING J.T., FREINKEL N., INGBAR S.H.
J. Clin. Invest. 1960, 39, 1119.
- 56 - DOWLING J.T., FREINKEL N., INGBAR S.H.
Thyroxine-binding by sera of pregnant women, newborn infants and women with spontaneous abortion.
J. Clin. Invest. 1956, 35, 1263.
- 57 - DOWLING J.T., FREINKEL N., INGBAR S.H.
Effects of diethylstilboestrol on the binding of thyroxine in serum
J.C.E.M. 1956, 16, 1491.
- 58 - DANOWSKI T.S., GOW R.L., MATEER F.M., EVERHART N.C., JOHNSON S.Y., GREENMAN J.H.
Increases in serum thyroxine during uncomplicated pregnancy.
Proc. Soc. Exp. Biol. 1950, 74, 323.
- 59 - DORFF G.B.
Am. J. Dis. Child. 1934, 40, 1316.
- 60 - DOWLING J.T., INGBAR S.H., FREINKEL N.
Iodine metabolism in hydatiform mole and choriocarcinoma.
J.C.E.M. 1960, 20, 1.
- 60 - DOWLING J.T., NICOLOFF J.T., APPLETON W.G.
bis The iodine clearance gap in human pregnancy.
Clin. Res. 1965, 13, 130.
- 61 - DOWLING J.T., INGBAR S.H., FREINKEL N.
J. Clin. Endocr. 1959, 19, 1245.
- 62 - DOWLING J.T., HUTCHINSON D.L., HINDLE W.T., KLEEMAN C.R.
Effects of pregnancy on iodine metabolism in the primate.
J.C.E.M. 1961, 21, 779.
- 63 - D'ABREU A.L., WOOD B.S.P.
Arch. Dis. Child. 1950, 25, 235.

- 64 - DANOWSKI T.S., MATEER F., WIEGAND F.A., PETERS S.H., GREENMAN J.H.
Serum iodine fractions in subjects receiving IK.
J.C.E.M. 1950, 10, 532.
- 65 - DOWLING J.T.
Thyroxine turn-over during pregnancy.
J.C.E.M. 1967, 27, 1749.
- 66 - ENGSTROM W.W., MARKARDT B.
J.C.E.M. 1955, 15, 953.
- 67 - EAYRS J.T.
Influence of the thyroids on the CNS.
Brit. Med. Bull. 1960, 16, 122.
- 68 - EAYRS J.T., TAYLOR S.H.
The effect of thyroid deficiency induced by methylthiouracil on the maturation of the central nervous system.
J. Anat. 1951, 85, 350.
- 69 - ELPHINSTON N.
Thiouracil in pregnancy ; its effects on the foetus.
Lancet 1953, 1, 1201.
- 70 - ENGBRING N.H., ENGSTROM W.W.
Effects of oestrogen and testosterone on circulating thyroid hormone.
J.C.E.M. 1959, 19, 783.
- 71 - ENGSTROM W.W., MARKARDT B.
Influence of oestrogens on thyroid function.
J.C.E.M. 1954, 14, 215.
- 72 - ENGSTROM W.W., MARKARDT B., LIEBMAN A.
Effects of oestrogens on serum precipitable iodine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1952, 81, 582.
- 73 - EISENBERG L.
N.Y. St. J. Med. 1950, 50, 1618.
- 74 - FRENCH F.S., VAN VYCK J.J.
Fetal hypothyroidism.
J. Ped. 1964, 164, 589.
- 75 - FISCHER D.A., LEHMAN H., LACKREY C.
Placental transport of thyroxine.
J.C.E.M. 1964, 24, 393.
- 76 - FREIESLEBEN E., KJERULF-JENSEN H.
The effect of thiouracil derivatives on fetus and infants.
J.C.E.M. 1947, 7, 47.

- 77 - FREEDBERG I.M., HAMOLSKY N.W., FREEDBERG A.S.
New Engl. J. Med. 1957, 256, 505.
- 78 - FEDERMAN D.D., ROBBINS J., RALL J.E.
Effects of methyltestosterone on thyroid function, thyroxine metabolism and thyroxine binding protein.
J. Clin. Invest. 1956, 37, 1024.
- 79 - FELDMAN J.D.
Effects of oestrone and oestrogen on thyroid uptake of I 131 in rat
Endocrinology 1956, 58, 327.
- 80 - FERRARIS G.M., SCORTA A.
Comportamento di alcuni tests di funzione tiroidea in gravidanza e in puerperio.
Minerva Ginec. 1955, 7, 308.
- 81 - FARHNI G.S.
Pregnancy complicating hyperthyroidism and following thyroidectomy.
Canad. Med. Ass. J. 1930, 23, 645.
- 82 - FALLS F.H.
Hyperthyroidism complicating pregnancy.
Northwest Med. 1929, 28, 391.
- 83 - FRISK A.R., JOSEFSSON E.
Thiouracil derivatives and pregnancy.
Acta Med. Scand. 1947, suppl. 196.
- 84 - FRAZIER C.H., ULRICH H.F.
Am. J. Obst. Gynec. 1932, 24, 870.
- 85 - FALLIERS C.J.
Am. J. Dis. Child. 1960, 99, 428.
- 86 - FREIESLEBEN E., KJERULF-JENSEN K.
Nord Med. 1946, 32, 2811.
- 87 - FELDMAN J.D.
Effect of oestrogen on the peripheral utilization of thyroid hormone
Am. J. Physiol. 1957, 188, 30.
- 88 - FOLLMER W.
Influence of hyperthyroidism on the menstrual cycle and pregnancy.
Arch. Gynäk. 1952, 182, 281.
- 89 - FARBER S., CRAIG J.M.
Clinical pathological conference.
J. Ped. 1959, 54, 829.

- 90 - FLORSHEIM W.H., DOWLING J.T., MUSHER L., BODFISH R.E.
Clin. Res. 1961, 9, 71.
- 91 - GRUMBACH M.M., WERNER S.C.
Transfert des hormones thyroïdiennes à travers le placenta à terme
J.C.E.M. 1956, 16, 1392.
- 92 - GOLDSMITH E.D., GORDON A.S., CHARIPPER H.A.
An analysis of the effects of continued thiourea treatment in pregnancy and on the development of the offspring in the rat.
Am. J. Obst. Gynec. 1945, 49, 197.
- 93 - GARDINER HILL H.
Pregnancy complicating simple goiter and Graves' disease.
Lancet 1929, 1, 120.
- 94 - GREENMAN G.W., GABRIELSON HARY O., HOWARD-FLANDERS, WESSEL M.A.
Thyroid disfunction in pregnancy. Fetal lost and follow up evaluation of surviving infants.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 426.
- 95 - GALINA M.P., AUNET N.L., EINHORN A.
Iodides during pregnancy, apparent cause of neonatal death.
New Engl. J. Med. 1962, 267, 1124.
- 96 - GORDMAN G.S., ELLIOTT H.W.
The action of diethylstilboestrol and some steroids on the respiration of rat brain homogenates.
Endocrinology 1947, 41, 517.
- 97 - GUIDRY M.A., SEGALOFF A., ALTSCHUL A.M.
The effect of a oestradiol, some of its esters and oestrone on the respiration of tissue homogenates.
Endocrinology 1952, 50, 29.
- 98 - GREER M.A.
Trophic hormones of the placenta.
Endocrinology 1949, 45, 170.
- 99 - GORDON A.S.
Personal communication, 1956.
- 100 - GOLDSMITH R.F., STURGIS S.H., LERMAN J., STANBURY J.B.
The menstrual pattern in thyroid disease.
J.C.E.M. 1952, 12, 846.
- 101 - GENZELL C.A.
J.C.E.M. 1953, 13, 1252.

- 102 - GREER M.A.
The role of the hypothalamus in the the control of thyroid function
J.C.E.M. 1952, 12, 1252.
- 103 - GUDERNATSCH J.F.
Feeding experiments on rats.
Amer. J. Physiol. 1915, 36, 797.
- 104 - HEINEMANN M., JOHNSON L.E., MAN E.B.
Serum precipitable iodine concentrations in pregnancy.
J. Clin. Invest. 1948, 27, 91.
- 104 - HENNEN G.
bis Detection and study of a human chorionic thyroid-stimulating factor
Arch. Int. Phys. Bioch. 1965, 73, 689.
- 104 - HENNEN G., FREYCHET P., ROSSELIN G.
ter Société Belge d'Endocrinologie. Séance du 23 novembre 1960.
- 105 - HALNAN K.E.
The radioiodine uptake of the human thyroid in pregnancy.
Clin. Sci. 1958, 17, 281.
- 106 - HAWE P., HAROLD H.
Pregnancy and thyrotoxicosis.
Brit. Med. J. 1962, 2, 817.
- 106 - HALMI N.S.
bis Régulation of the rat thyroid in short-time iodine deficiency.
Endocrinology 1954, 54, 216.
- 106 - HALMI N.S.
ter Thyroidal iodine transport.
Vitam. and Horm. 1961, 19, 133.
- 107 - HUGHES A.M.
Cretinism in rats induced by thiouracil.
Endocrinology 1949, 34, 69.
- 108 - HERBST A.L., SELENKOW H.A.
Hyperthyroidism during pregnancy.
New Engl. J. Med. 1965, 273, 627.
- 109 - HERTZ S.A., ROBERTS A., MEANS J.H., EWANS R.D.
Radioiodine as indicator in thyroid physiology.
Am. J. Physiol. 1940, 128, 565.
- 110 - HYDOWITZ J.D., ROSE E.
Goiter and myxedema following prolonged ingestion of iodine.
J.C.E.M. 1956, 16, 1109.

- 111 - HEPNER W.R.
Am. J. Obst. Gynec. 1952, 63, 869.
- 112 - HODGES R.E., EVANS T.C., BRADBURY J.T., KEETEL N.C.
J.C.E.M. 1955, 15, 661.
- 113 - HAMOLSKY M.W., STEIN M., FREEDBERG A.S.
The thyroid hormone-plasma complex alpha protein in man.
II - A new in vitro method for study of uptake of labelled hormonal components by human erythrocytes.
J.C.E.M. 1957, 17, 33.
- 114 - HOSKINS R.G.
Congenital thyroidism ; an experimental study of the thyroid in relation to other organs of internal secretion.
Am. J. Physiol. 1910, 26, 426.
- 115 - HONE G.M., MAGAREY I.
Cretinism associated with methylthiouracil therapy.
Med. J. Australia 1940, 2, 524.
- 116 - HILL S.R., REISS R.S., FORSHAM P.H., THORN D.W.
J.C.E.M. 1950, 10, 1375.
- 117 - HORN G.
Thyroid deficiency and inanition : the effects of replacement on the development of the cerebral cortex in young albino rats.
Anat. Rec. 1955, 121, 63.
- 118 - HAMBURG M., FLEXNER L.B.
Biochemical and physiological differentiation during morphogenesis
J. Neurochem. 1957, 1, 279.
- 119 - HOLLANDER O.S., GARCIA A.M., STURGIS S.H., SELENKOW H.A.
Effect of ovulatory suppressant on serum protein-bound iodine and red-cell uptake of radioactive triiodothyronine.
New Engl. J. Med. 1963, 269, 501.
- 120 - HODGES R.F., HAMILTON H.F., KEETEL W.C.
Pregnancy in myxedema.
Arch. Int. Med. 1952, 90, 863.
- 121 - INGBAR S.H.
Pre-albumine : a thyroxine-binding protein of human plasma.
Endocrinology 1950, 63, 256.
- 122 - INGBAR S.H., FREINKEL N.
Simultaneous estimation of rates of thyroxine degradation and thyroid hormone synthesis.
J. Clin. Invest. 1955, 34, 800.

- 123 - INGBAR S.H., FREINKEL N.
ACTH, cortisone and the metabolism of iodine.
Metabolism 1956, 5, 652.
- 123 - INGBAR S.H., BRAVERMAN C.E., DAWBER N.D.
bis A new method for measuring the free thyroid hormone in human serum.
J. Clin. Invest. 1965, 44, 1679.
- 124 - INGBAR S.H., BRAVERMAN C.E., DAWBER N.D., LEE O.Y.
A simple method for measurement of free thyroxine in the serum.
Clin. Res. 1964, 12, 271.
- 125 - INO S., GREER M.
Endocrinology 1961, 60, 253.
- 126 - JAVERT C.T.
Hyperthyroidism and pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1940, 39, 954.
- 127 - JOST A.
C.R. Soc. Biol. 1957, 153, 1900.
- 128 - JAVETT S.N.Senior, BRAUDO J.L., HEYMANN S.
Pediatrics 1959, 24, 65.
- 129 - JOSEFSON A.
Nord Med. 1946, 32, 2710.
- 130 - KIBEL I.
Hyperthyroidism and pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1944, 40, 553.
- 130 - KALTREIDER D.F., RICE E., SCHWARTZ B.E., NORKMAN J.B.
bis The effect of empirical thyroid substances in pregnancy.
Obst. and Gynec. 1959, 113, 1300.
- 131 - KAUFMAN G., HURST E.B., TURNER C.W.
Endocrinology 1948, 43, 107.
- 132 - KEYNES G.
Obstetric and gynecology in relation to thyrotoxicosis and myasthenia gravis.
J. Obst. Gynec. Brit. Empire 1952, 59, 173.
- 133 - KONEFF A.A., NICHOLS C.W., WOLFF J., CHAIKOFF I.L.
The fetal bovine thyroid.
Endocrinology 1949, 45, 242.
- 133 - KOCH H.C., REICHERT W., STOLTE L.
bis P.B.I. and abortion.
Am. J. Obst. Gynec. 1960, 95, 897.

- 134 - KUHNS W.J.
Types and distribution of antibodies.
Am. J. Med. 1956, 20, 251.
- 134 - KEARNS J.E., HUTSON W.
bis Tagged isomers and analogues of thyroxine.
J. Nuclear Med. 1963, 4, 453.
- 135 - KNAUS H.
Arch. Gynäk. 1925, 26, 123.
- 136 - KUNDE M.M., CARLSON A.J., PROUP T.
Ovary in experimental hypothyroidism and hyperthyroidism ; influence of experimental hyperthyroidism on gestation.
Am. J. Physiol. 1929, 90, 742.
- 137 - LEE N.D., HENRY R.J., GOLUB D.J.
Determination of the free thyroxine content of serum.
J.C.E.M. 1964, 24, 406.
- 138 - LONGSWORTH L.G., CURLIS R.M., PEMBRUK R.
Electrophoretic analysis of maternal and fetal plasma and sera.
J. Clin. Invest. 1945, 24, 40.
- 139 - LYBEM H.
Acta Physiol. Scand. 1956, 37, 215.
- 140 - LAHEY F.H., BARTELS E.C.
Ann. Surg. 1947, 125, 572.
- 140 - LUM J., MAN E.B.
bis D.E.I. in abortion.
Yale J. Biol. Med. 1955, 20, 105.
- 141 - LOGOTHETOPOULOS J., SCOTT R.F.
Active iodide transport across the placenta of the guinea pig, rabbit and rat.
J. Physiol. 1956, 132, 305.
- 142 - LEICHTER F., VIRCHOW S.
Arch. Path. Anat. 1951, 320, 404.
- 142 - LIEWENDAHL K., MAENPÄÄ J., LAMBERG B.A.
bis Acta Endocr. (Kbh) supp. 119, 1967, 223.
- 143 - LAGERCRANTZ C.
Electrophoresis analysis of serum in pregnancy and in pregnancy toxemia.
Upsala Läkarof Förelh. 1945, 51, 117.

- 144 - LEHNINGER A.L.
Thyroxin and the swelling and contraction cycle in mitochondria.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1954, 33, 230.
- 145 - LARDY H.A., LEE Y.
Enzyme responses to thyroid hormones.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960, 66, 506.
- 146 - LAHEY F.H.
N.Y. J. Med. 1931, 31, 405.
- 147 - LUND J.
Ugeskr. Laeg. 1950, 112, 671.
- 148 - MELVIN M., BRUMBACH M.D., SIDNEY C., WERNER M.D.
Transfer of thyroid hormone across the human placenta at term.
J.C.E.M. 1956, 16, 1392.
- 148 - MAC KENSIE J.M.
bis The bioassay of thyrotropin in serum.
Endocrinology 1958, 63, 272.
- 149 - MAN E.B., PICKERING D.F., WALKER J., LOONE R.E.
Butanol extractable iodine in the serum of infants.
Pediatrics 1952, 9, 32.
- 150 - MARKS J., WOLFSON J., KLEIN R.
Neonatal thyroid function ; erythrocyte T3 uptake in early infancy
J. Ped. 1961, 58, 32.
- 151 - DE MOWBRAY R.R., TICKNER A.
Lancet 1952, 2, 511.
- 152 - MARKS J.
Free thyroxine index in the new born.
J.C.E.M. 1965, 25, 852.
- 153 - MARKS J.F.
Neonatal thyroid function ; free thyroxine in infancy.
J. Pediat. 1966, 60, 559.
- 154 - Mc LAUGHLIN C.W., Mc GOOGAN L.S.
Hyperthyroidism complicating pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1943, 45, 591.
- 155 - MUSSEY R.D., PLUMMER W.A., ROTHY W.M.
Pregnancy complicating exophthalmic goiter and adenomatous goiter
with hyperthyroidism.
J.A.M.A. 1926, 87, 1009.

- 156 - MUSSEY R.D., HAINES S.F., WARD E.
Hypothyroidism and pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1940, 55, 609.
- 157 - MAN E.B., SHAWER B.A., LOOKE R.E.
Studies of children born to women with thyroid disease.
Am. J. Obst. Gynec. 1956, 75, 720.
- 158 - MAN E.B., BONDY P.R.
J.C.E.M. 1957, 17, 1373.
- 159 - MUSSEY R.D.
The thyroid gland in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1930, 529.
- 160 - MAN E.B., HEINEMANN M., JOHNSON L.E., LEARY D.C., PETERS J.P.
The precipitable iodine of serum in normal pregnancy and its relations to abortions.
J. Clin. Invest. 1951, 30, 137.
- 161 - MAGNUS L.A.
Am. J. Obst. Gynec. 1932, 23, 165.
- 162 - MAN E.B., REID W.A., JONES W.S.
Thyroid function in human pregnancy. Significance of serum butanol-extractable iodines in last trimester.
Am. J. Obst. Gynec. 1964, 90, 474.
- 163 - MITCHELL M.L., HARDEN A.B., O'ROURKE M.F.
In vitro resin sponge uptake of triiodothyronine I 131 from serum in thyroid disease and in pregnancy.
J.C.E.M. 1960, 20, 1474.
- 164 - MYANT N.B., OSORIO C.
J. Physiol. 1958, 142, 329.
- 165 - MAC KENSIE J.M.
Physiol. Rev. 1960, 40, 398.
- 166 - MACK H.C.
The plasma proteins in pregnancy.
Springfield, Charles Thomas Publ. 1955.
- 167 - MACY I.G., MACK H.C.
Physiological changes in plasma protein characteristics of human reproduction.
Detroit, 1953, Children's Fund. of Michigan, p. 170.

- 168 - MORRIS D.
Transient hypothyroidism in a new born infant.
Lancet 1953, 1, 1284.
- 169 - MARINE D.
Glandular physiology and therapy.
Ed. 3, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1935, p. 345.
- 170 - MILLER H., WEETCH R.S.
Lancet, 1955, 2, 1013.
- 170 - MYANT N.B., CORBETT B.D., HONOUR A.J., POCHIN E.E.
bis Clin. Sci. 1950, 2, 405.
- 171 - MOORE D.H., DU PAN R.M., BUXTON C.L.
An electrophoretic study of maternal, fetal and infant sera.
Am. J. Obst. Gynec. 1949, 57, 312.
- 172 - MORIS D.
Lancet 1953, 1, 1284.
- 172 - Mc LOGGAN L.S., LANGDON L.M., OGBORN R.E., COPLEY J.S., BURGIN N.W.
bis Radioactive T3 uptake by red cells in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1962, 83, 1157.
- 173 - MICHENER W.M., TAUXE A.B.
Capacity of thyroxine binding globuline to bind triiodothyronine
and thyroxine in maternal and cord blood.
Pediatrics 1962, 29, 361.
- 174 - MYANT N.B.
Clin. Sci. 1950, 17, 75.
- 175 - MARINE D., CIPA A., HUNT L.
J. Med. Res. 1924, 5, 277.
- 176 - MARINE D.
Surg. Gynec. Obst. 1917, 25, 272.
- 177 - MORGANS M.F., TROTTER W.P.
Lancet 1959, 2, 374.
- 178 - MUSSEY R.D.
Proc. Mayo Clin. 1939, 14, 205.
- 179 - MUSSEY R.D., PLUNMER W.A.
J.A.M.A. 1931, 27, 602.

- 100 - NOBLE M.J.D., ROWLANDS S.
Utilisation of radioiodine during pregnancy.
J. Obst. Gynec. 1953, 60, 892.
- 101 - DE NAYER P., MALVAUX P., VAN DEN SCHRIECK H.G., RECKERS C.,
DE WISSCHER M.
J.C.E.M. 1966, 26, 233.
- 102 - NATAF B., SFEZ M., MICHEL R., ROCHE J.
C.R. Soc. Biol. 1956, 150, 1000.
- 102 - NURNBERGER C.F., LIPSCOMB A.
bis J.A.M.A. 1952, 150, 1398.
- 103 - OSORIO C., MYANT N.B.
The passage of thyroid hormone from mother to fetus and its
relation to foetal development.
Brit. Med. Bull. 1960, 16, 159.
- 103 - OPPENHEIMER J.H., SQUEF R., SURKS M.I.
bis Binding of thyroxine by serum proteins evaluated by equilibrium
dialysis and electrophoretic techniques. Alterations in non-
thyroidal illness.
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1769.
- 104 - O'NEAL L.W., EINBECKER P.
Endocrinology 1953, 53, 60.
- 105 - OSORIO C., MYANT N.B.
The binding of thyroxine by human foetal serum.
Clin. Science 1962, 23, 277.
- 106 - PASCHKIS K.E., CANTAROW A., PEACOCK W.C.
Influence of oestrogens on thyroid function as measured by uptake
of radioiodine.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1948, 68, 405.
- 107 - POCHIN E.E.
Iodine uptake of human thyroid throughout menstrual cycle and in
pregnancy.
Clin. Sci. 1952, 11, 441.
- 108 - PETERSON R.R., YOUNG W.C.
The problem of placental permeability for thyrotropin, propyl-
thiouracil, and thyroxine in the Guinea pig.
Endocrinology 1952, 50, 218.
- 109 - PICKERING D.E., FISCHER D.A.
Therapeutic concepts relating to hypothyroidism in childhood.
J. Chronic Dis. 1956, 7, 242.

- 190 - PIPPER J., ROSEN J.
Acta Med. Scand. 1954, 150, 215.
- 191 - PEARLMAN L.N.
Canad. Med. Ass. J. 1954, 70, 317.
- 192 - PICKERING D.E., KONTAKIS N.E., DENSON R.C., KEECHAN R.J.
Thyroid function in perinatal period.
J. Dis. Child. 1958, 95, 616.
- 193 - PALMER M.J.
Hyperthyroidism and thiouracil.
Ann. Int. Med. 1945, 22, 335.
- 194 - PICKERING D.E., SETTERGREN K.F., KONTAKIS N.E.
J. Endocr. 1961, 23, 261.
- 195 - POTTER C.D., CHAIKOFF I.L.
Biochem. Biophys. Acta 1956, 21, 400.
- 196 - PLATOU R.O.
Personal communication, 1957.
- 197 - PALMER W.W., LELAND J.B., GUTMAN A.B.
Microdetermination of thyroxine in thyroid gland of the newborn.
J. Biol. Chem. 1938, 125, 615.
- 198 - POSTEL S.
Placental transfer of perchlorate and triiodothyronine in the
Guinea pig.
Endocrinology 1957, 60, 53.
- 199 - PARKIN O., GREEN J.N.
Pregnancy occurring in cretinism and in juvenile and adult
myxedema.
J.C.E.M. 1943, 3, 466.
- 200 - PICKERING D.F., SMYTH F.S., VAN WAGENEN G., FISHER D.A.
Growth and metabolism in normal and thyroid-ablated infant rhesus
monkeys.
Am. J. Dis. Child. 1953, 86, 1.
- 201 - PARMELEE A.H., ALLEN E., STEIN I.F., BUXBAUM H.
Three cases of congenital goiter.
Am. J. Obst. Gynec. 1940, 40, 145.
- 202 - PORTIS B., ROTH H.A.
Diagnosis and treatment of hyperthyroidism associated with
pregnancy.
J.A.M.A. 1939, 113, 395.

- 203 - PERRY R.E., HODGMAN J.E., STARR
Maternal, cord and serial venous blood ; protein-bound iodine,
thyroid-binding globulin, thyroid-binding albumine in premature
infant.
Pediatrics 1965, 35, 759.
- 204 - QUIMBY E.H.
The thyroid ; a fundamental and clinical test.
1955, New York, Sidney Werner Ed.
- 205 - ROBBINS J., NELSON J.H.
Thyroxine binding by serum protein in pregnancy and in the newborn
J. Clin. Invest. 1958, 37, 153.
- 206 - ROBBINS J., RALL J.E.
The interaction of thyroid hormones and proteins in biological
fluids.
Recent Progr. Hormone Res. 1957, 13, 161, New York Academic Press
Inc.
- 206 - RAITI S., HOLZMANN G.B., SCOTT R.L., BLIZZARD R.M.
bis Evidence for the placental transfer of T3 in human beings.
New Engl. Med. 1967, 277, 456.
- 207 - RUSSEL K.P., TANAKA S., STARR P.
Thyroxine binding capacity of serum of mothers and newborn infants
after normal pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1960, 79, 718.
- 208 - ROSE H., RUSSELL K.P., STARR P., KEITH P.
Surg. Gynec. Obst. 1957, 104, 560.
- 209 - ROSE H., RUSSELL K.P., STARR P.
Am. J. Obst. Gynec. 1963, 86, 707.
- 210 - REVENO W.S.
J.C.E.M. 1948, 8, 866.
- 211 - ROSE E., Mc CONNELL J.
Am. J. Med. Sci. 1944, 208, 561.
- 212 - ROBBINS J., RALL J.F.
Zone electrophoresis in filter paper of serum I 131 after radio-
iodide administration.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 81, 530.
- 213 - RUGH R.
J. Morphol. 1951, 89, 823.

- 214 - RUSS E.M., EDER H.A., BARR D.P.
Protein lipids relationships in human plasma. III - In pregnancy and in newborn.
J. Clin. Invest. 1954, 33, 1662.
- 215 - REVENO W.S., ROSENBAUM H.
Observations on the use of antithyroid drugs.
Ann. Int. Med. 1964, 60, 902.
- 216 - RAY E.W., STERLING K., GARDNER L.I.
Congenital cretinism associated with I 131 therapy of the mother.
Am. J. Dis. Child. 1959, 98, 506.
- 217 - REINEKE E.P., SOLIMAN F.A.
Cyclic variations in thyroid function of female rats.
Fed. Proc. 1953, 12, 114.
- 218 - RICHARDS J.B., DOWLING J.T., INGBAR S.H.
Alterations in the plasma of thyroxine and their relations to the abnormality in Graves' disease.
J. Clin. Invest. 1959, 38, 1035.
- 219 - RICHTER D.
The metabolism of the developing brain.
In : Waelsh H., Edit. : Proceeding of the first international Neurochemical symposium, Oxford, July 1954, New York, Academic Press. Inc. 1955, p. 225.
- 220 - REISS J.M., REISS M., WYATT A.
Action of thyroid hormones on brain metabolism of newborn rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1956, 93, 19.
- 221 - RUSSEL K.P.
Surg. Gynec. Obst. 1953, 96, 577.
- 222 - SHERWOOD T.C.
Effect of oestrogenic substance on experimentally hyperthyroid rat
Endocrinology 1941, 29, 215.
- 222 - STERLING K., BRENNER M.A.
bis Free thyroxine in human serum.
J. Clin. Invest. 1966, 45, 153.
- 223 - SPAFFORD NORMA R., CARR E.A., LOWREY G.H., BIEIRWALTES W.H.
I 131 labeled triiodothyronine erythrocyte uptake of mothers and newborn infants.
Am. J. Dis. Child. 1966, 100, 844.

- 223 - SIERSBAEK-NIELSEN K., MOLHOLM H.J.
bis Thyroid function and plasma thyroxine in the neonatal period.
Acta Paediat. Scand. 1967, 56, 141.
- 224 - SCHULTZ A.B., TURNER C.W.
Mo. Agr. Exp. Sta. Res. Bull. 1945, 392.
- 225 - SCHULTZ M.A., FORSANDER J.B., CHEZ R.A., HUTCHINSON D.L.
Pediatrics 1965, 35, 743.
- 226 - SHAVER B.A.
Studies of children born from mothers with thyroid disease.
Thesis, Yale Univ. School Med. 1956.
- 227 - SOBEL H., SOSPIN S.
An. Chem. 1952, 24, 1029.
- 228 - SAVOIE J.C.
Taux d'iode protéidique élevé dans certains troubles de l'hormono-
génèse thyroïdienne par surcharge iodée.
Ann. Endocr. 1963, 24, 1020.
- 229 - SMITH J.D., MONTALVO J.M.
Maternal-fetal relationships in normal and abnormal thyroid
development of newborn.
Am. J. Med. Sci. 1961, 241, 769.
- 230 - SMITH P.F.
Endocrinology 1955, 56, 271.
- 230 - STUDER M., GREER M.A.
bis A study of the mechanism involved in the production of iodine
deficiency goiter.
Acta Endocr. (Kbh) 1965, 49, 610.
- 231 - SEXTON D.L.
Thiouracil clinical evaluations following two and one half year's
experience.
Sth. Med. J. 1946, 39, 891.
- 232 - SALM R.
Thiouracil goiter in a newborn.
J. Obst. Gynec. Brit. Empire 1954, 831.
- 233 - SCHOECKAERT J.A., DE MOYLDER F.
Radioactive iodine method in the evaluation of thyroid function
in various gynecological diseases.
Bruxelles Med. 1955, 35, 32.

- 234 - SINGH B.P., MARTIN F.G.
Blood protein and iodine determinations as a measure of thyroid function in normal pregnancy and threatened abortion.
Am. J. Obst. Gynec. 1956, 72, 607.
- 234 - SINGH B.P., HORTON D.G.
bis PBI determination as a measure of thyroid function in normal pregnancy and threatened abortion.
Am. J. Obst. Gynec. 1956, 72, 607.
- 235 - STOFER R.P.
The thyroid in pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1957, 74, 300.
- 236 - SAYE E.B., WATT C.H., FOUSCHEE J.C., PALMER J.I.
Congenital thyroid hyperplasia in twices.
J.A.M.A. 1952, 149, 1399.
- 237 - SOLIS COHEN L., STEINBACH M.
Sporadic congenital goiter causing death of an infant.
Am. J. Dis. Child. 1939, 50, 1067.
- 238 - SCHIFRIN N., HURWITT E.S.
Hyperthyroidism following thyroidectomy for congenital obstructive goiter.
J. Ped. 1951, 39, 597.
- 239 - SOKOLOFF L., KAUFMAN S., CAMPBELL P.L., FRANCIS P.M., GELBOIN H.W.
J. Biol. Chem. 1963, 238, 1432.
- 240 - SMITH D.W., SMITH G.W., HURWITZ D.
Increased excretion of pregnandiol in pregnancy from diethylstilbestrol with special reference to therapeutic of late pregnancy accidents.
Am. J. Obst. Gynec. 1946, 51, 411.
- 241 - SEITZ L., cited by NOTTI
Thyroid and thymus, 2nd Ed. Philadelphia and New York, Lea and Febiger, 1922, p. 421.
- 242 - TAMAKA S., STARR P.
J.C.E.M. 1959, 19, 84.
- 243 - TRUNNELL J.B., WADE
J.C.E.M. 1955, 15, 107.
- 244 - TROTTER W.R.
Personnal communication 1951.

- 245 - TREDGOLD A.F.
Mental deficiency, 5th. Ed., London 1929, p. 274.
- 246 - TAPLEY D.F., LOPPER C.
Effect of thyroxine on swelling of mitochondria from various tissues of rat.
Nature 1950, 170, 1119.
- 247 - THOMAS
Histophysiology de la glande thyroïde humaine.
Arch. Biol. 1934, 35, 189.
- 248 - Two panel discussions. I - Hyperthyroidism in pregnancy.
J.C.E.M. 1967, 27, 1637.
- 248 - UTIGER P.D., WILHERT J.F., CORNBATH M., HARM J.P., MACK P.E.
bis TSH secretion in new born infants and children.
1968.
- 249 - VAN MIDDLESWORTH L.
Radioactive iodide uptake of normal newborn infants.
Am. J. Dis. Child. 1954, 88, 439.
- 250 - VOGT E.
Nord. Med. 1946, 31, 1733.
- 251 - VAN MIDDLESWORTH L., TUTTLE A.H., THRELKELD A.
Science 1953, 118, 749.
- 252 - VALENSI O.
Tunisic Méd. 1956, 36, 39.
- 252 - VANDERLAAN W.P., CAPLAN R.
bis Observations on a relationship between total iodine content and the iodide concentrating mechanism of the thyroid gland of the rat.
Endocr. 1954, 54, 437.
- 253 - VEREL D.
Thiouracil in thyrotoxicosis.
Brit. Med. J. 1949, 1, 892.
- 254 - VAN BECK R.
Beitr. Klin. Chir. 1912, 80, 73.
- 255 - WALLACE J.T.
Am. J. Obst. Gynec. 1933, 26, 83.

- 256 - WERNER S.C.
The effect of triiodothyronine administration on the elevated
PBI level in human pregnancy.
Am. J. Obst. Gynec. 1950, 75, 1193.
- 257 - WERNER S.C., HAMILTON H., NEMETH M.
J.C.E.M., 1952, 12, 1561.
- 258 - WEBSTER R.C., YOUNG W.L.
Anat. Rec. 1940, 101, 722.
- 259 - WHITELOW M.J.
J.C.E.M. 1947, 7, 767.
- 259 - WAYNE E.J., KOUTRA D.A., ALEXANDER W.D.
bis Clinical aspects of iodine metabolism.
Oxford, Blackwell 1964.
- 260 - WALDINGER C., WERNER D.S., SOBEL E.H.
Thyroid function in infant with congenital goiter resulting
from exposure to propylthiouracil.
J. Am. Med. Women Ass. 1955, 10, 196.
- 261 - WINDLE W.F.
Physiology of the fetus : origin and extent of function in
prenatal life.
Philadelphia 1940, W.B. Saunders Company,
- 262 - WILKINS L.
The rates of growth, osseous development and mental development
in cretins as a guide to thyroid treatment.
J. Med. 1930, 12, 429.
- 263 - WALLACE J.T.
Thyrotoxicosis in pregnancy.
Med. Times N.Y. 1940, 60, 274.
- 263 - WATROUS J., BLAKELEY S.B.
bis Usefulness of basal metabolic rate in pregnancy.
Amer. J. Obst. Gynec. 1952, 64, 1310.
- 264 - WILLIAMS R.H.
A fetus with congenital hereditary Graves' disease.
J.C.E.M. 1946, 6, 1.

- 265 - WADE R., JONES H.W.
Effect of progesterone on oxydative phosphorylation.
J. Biol. Chem. 1950, 220, 553.
- 266 - WRIGHT W.E., CHRISTIAN J.E., ANDREWS F.N.
J. Dairy Sci. 1955, 30, 131.
- 267 - YAMAZAKI E., NOGUCHI A., SLINGERLAND D.W.
The in vitro metabolism of iodide, diiodotyrosine and thyroxine
by human placenta.
J.C.E.M. 1960, 20, 794.
- 267 - YAMAZAKI E., NOGUCHI A., SLINGERLAND D.W.
bis Thyrotropin in serum of mother and fetus.
J.C.E.M. 1961, 21, 1013.
- 268 - YAMAZAKI E., SLINGERLAND D.W.
The in vitro metabolism of thyroxine, triiodothyronine and
their acetic and propionic acid analogues.
Endocrinology 1959, 64, 126.
- 269 - YAMAZAKI E., NOGUCHI A., SLINGERLAND D.W.
J.C.E.M. 1959, 19, 1437.
- 270 - YOKAM W.A.
Am. J. Obst. Gynec. 1928, 15, 617.
- 271 - ZONDEK H.
Acta Med. Scand. 1940, 103, 291.
- 272 - DREYFUS G., PEILLON F., AMIEL C., DELZANT G., SEBAOUN J.,
SAVADIE J.C., MINKOWSKI A.
Maladie de Basedow néonatale.
Rev. Franc. Et. Clin. et Biol. 1967, 12, 10, 958.

